ФРЭНСИС КРИК

ЧТО ЗА БЕЗУМНОЕ СТРЕМЛЕНЬЕ!

Книги, изменившие мир. Писатели, объединившие поколения.

эксклюзивная классика

SHOUT
SHARE
IT

Annotation

Фрэнсис Крик (1916–2004) – британский молекулярный биолог, один из самых знаменитых ученых XX столетия, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (совместно с Джеймсом Уотсоном и Морисом Уилкинсом) за открытие структуры молекулы ДНК. В качестве названия для своих научных мемуаров Крик выбрал цитату из стихотворения английского поэта-романтика Джона Китса, которая идеально описывает возвышенную атмосферу научного подвига. Книга «Что за безумное стремленье!», изданная по-английски еще в 1988 году, выходит по-русски в новом переводе.

- Фрэнсис Крик
  -
  - Благодарности
  - Предисловие
  - 1. Пролог: детство и юность
  - 2. Критерий сплетни
  - 3. Непостижимая загадка
  - 4. Раскачивая лодку
  - 5. Альфа-спираль
  - 6. Каково это – жить с золотой спиралью?
  - 7. Книги и фильмы о ДНК
  - 8. Генетический код
  - 9. Пептидная дактилоскопия
  - 10. Теория в молекулярной биологии
  - 11. Пропавшая грамота[42]
  - 12. Триплеты
  - 13. Заключение
  - 14. Эпилог. Зрелые годы
  - Приложение A
  - Приложение B
- notes
  - 1
  - 2
  - 3
  - 4
  - 5
  - 6
  - 7
  - 8
  - 9

- ○ 10
- ○ 11
- ○ 12
- ○ 13
- ○ 14
- ○ 15
- ○ 16
- ○ 17
- ○ 18
- ○ 19
- ○ 20
- ○ 21
- ○ 22
- ○ 23
- ○ 24
- ○ 25
- ○ 26
- ○ 27
- ○ 28
- ○ 29
- ○ 30
- ○ 31
- ○ 32
- ○ 33
- ○ 34
- ○ 35
- ○ 36
- ○ 37
- ○ 38
- ○ 39
- ○ 40
- ○ 41
- ○ 42
- ○ 43
- ○ 44
- ○ 45
- ○ 46
- ○ 47
- ○ 48
- ○ 49
- ○ 50
- ○ 51
- ○ 52
- ○ 53

- ○ 54
- ○ 55
- ○ 56
- ○ 57
- ○ 58
- ○ 59
- ○ 60
- ○ 61
- ○ 62

Фрэнсис Крик
Что за безумное стремленье!

Все называют опытом собственные ошибки.

Оскар Уайльд[1]

Francis Crick
WHAT MAD PURSUIT: A PERSONAL VIEW OF SCIENTIFIC DISCOVERY

© Francis Crick, 1988
© Перевод. М. Елифёрова, 2020
© Издание на русском языке AST Publishers, 2020

Благодарности

За эту книгу я взялся с подачи Фонда Альфреда Слоуна, которому я в высшей степени благодарен за любезно оказанную мне поддержку. В 1978 г. ко мне обращался Стивен Уайт, который убедил меня подписать первичное соглашение, но я все никак не мог взяться за перо. Вероятно, я бы мог тянуть с этим до бесконечности, если бы не Сандра Пэйнем (*Sandra Panem*), которая заступила на должность руководителя книгоиздательских программ в 1986 г. Она одобрила идею книги, вызревавшей в моей голове, и, вдохновленный ее энтузиазмом, я написал первый черновой вариант. По итогам ее подробных комментариев, а также замечаний экспертного совета Фонда Слоуна туда были внесены значительные дополнения и улучшения. Кроме того, с консультациями мне помогали Мартин Кесслер (*Martin Kessler*), Ричард Либманн-Смит (*Richard Liebmann-Smith*) и Поль Голоб (*Paul Golob*) из издательства *Basic Books*, а также литературный редактор Дебра Манетт (*Debra Manette*), которая выправила стиль моего английского во многих местах. Я также благодарен Рону Кейпу (*Ron Cape*), Пат Черчленд (*Pat Churchland*), Майклу Крику (*Michael Crick*), Одилии Крик (*Odile Crick*), Рамачандрану (Раме) В.С. (*V. S. Ramachand-ran*)[2], Лесли Орджелу и Джиму Уотсону за полезные замечания на ранних этапах работы над рукописью.

Что касается дальнейшей работы над книгой, я не ставлю цели поблагодарить всех, с кем тесно общался и кто оказал на меня сильное влияние. Не пытаясь перечислять здесь всех моих многочисленных друзей и коллег, я выделю троих, заслуживающих отдельного упоминания. Из текста ясно, сколь многим я обязан Джиму Уотсону. Нужно воздать должное моему длительному и продуктивному сотрудничеству с Сидни Бреннером (*Sydney Brenner*). Он был моим самым близким коллегой на протяжении почти двадцати лет, и чуть ли не каждый рабочий день мы подолгу дискутировали с ним на научные темы. Ясность ума, дерзость и плодотворный энтузиазм делали его идеальным сотрудником. Третий, кому я обязан, – Георг Крайзель (*Georg Kreisel*), специалист по математической логике, которого я всегда называю по фамилии, несмотря на то что мы знакомы сорок пять лет. Когда я познакомился с Крайзелем, мне сильно не хватало дисциплины мышления. Его мощная, строгая мысль ненавязчиво, но неуклонно направляла мое собственное мышление к большей смелости и порой к большей точности. Немало черточек моего стиля мышления – результат его влияния. Без этих троих друзей моя научная

карьера сложилась бы совсем иначе.

Я также многим обязан своей семье. Моя родня не только поощряла мое желание заниматься наукой, но и оказывала материальную поддержку. Мои родители принесли немалые жертвы, чтобы я смог поступить в частную школу – это было нелегко в годы Великой депрессии. Мой дядя Артур Крик и его жена не только помогали мне финансово, когда я учился в аспирантуре, но также дали мне денег на покупку первого собственного дома. Тетя Этель, помимо того что в детстве учила меня читать, помогала мне деньгами, когда я поступил в Кембридж после войны, – и мама помогала тоже. Кроме того, обе они помогли мне дать образование моему сыну Майклу. В молодости, когда я был стеснен в средствах, благодаря своим родственникам я чувствовал уверенность в завтрашнем дне.

Большую часть времени, о котором идет речь в основном тексте книги, я работал в Кембридже на Британский совет медицинских исследований, которому я особенно благодарен, и в первую очередь секретарю Совета сэру Гарольду Химсворту, обеспечившему идеальные условия работы мне и моим коллегам.

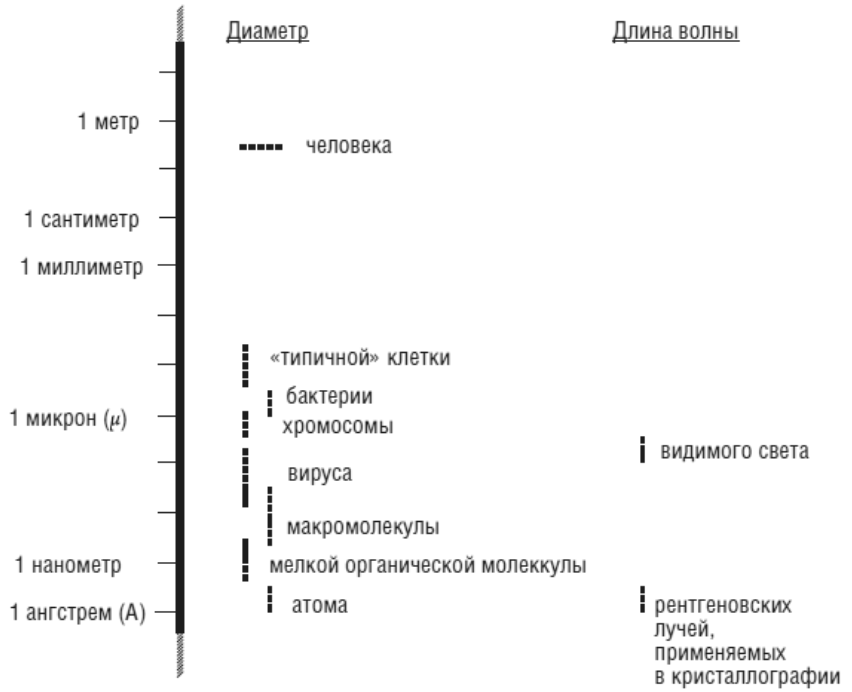
Приношу благодарность и моему нынешнему работодателю – Биологическому институту имени Джонаса Солка, и особенно его председателю д-ру Фредерику де Хофману, за то, что дал мне возможность работать в столь приятной и вдохновляющей атмосфере.

Работая над этой книгой, я был занят преимущественно изучением мозга. Благодарю Фонд Кикхефера (*Kieckhefer Foundation*), Фонд системных разработок (*The System Development Foundation*) и Нобелевский фонд за финансовую поддержку моих исследований.

Благодарю редакцию журнала *Nature* за разрешение привести пространную цитату из моей статьи «Двойная спираль: личный взгляд» (*The Double Helix: A Personal View*) в номере от 26 апреля 1974 года; Нью-Йоркскую академию наук за разрешение использовать материалы моей статьи «Как жить с золотой спиралью» (*How to Live with a Golden Helix*), опубликованной в сентябрьском номере журнала *The Sciences* за 1979 год; Ричарда Докинза за разрешение использовать отрывки из его книги «Слепой часовщик», впервые вышедшей в 1986-м; В. С. Рамачандрана (Раму) и издательство Кембриджского университета за разрешение привести отрывок из написанной им главы «Отношения между движением, глубиной, цветом, формой и текстурой: утилитаристская теория восприятия» (*Interactions Between Motion, Depth, Color, Form and Texture: The Utilitarian Theory of Perception*) в коллективной монографии «Зрение, кодировка и

результативность» (*Vision, Coding and Efficacy*) под редакцией Колина Блейкмора (1990); Джейми Саймона за иллюстрации.

Наконец, я горячо признателен моей секретарше Бетти (Марии) Ланг, которая героически одолевала все многочисленные редакции текста и утомительные хлопоты, связанные с работой над рукописью.



Приблизительный масштаб различных объектов, от атома до человека. Каждый шаг на шкале соответствует уменьшению в 10 раз.

Предисловие

Главная задача этой книги – рассказать о моем опыте до и во время классического периода молекулярной биологии, который длился с 1953 года, когда была открыта двойная спираль ДНК, примерно до 1966-го, когда был окончательно выяснен генетический код – словарь перевода с «языка» нуклеиновых кислот на «язык» белков.

Для начала я дам краткое вступление, уточняющее некоторые подробности моего воспитания и образования, в том числе мое религиозное образование в детстве, а затем расскажу, как я (после Второй мировой войны) выбрал область науки, которой буду заниматься, опираясь на «критерий сплетни»[3]. Я также завершаю книгу эпилогом, в котором обзорно рассказываю о том, чем я занимался после 1966 года.

Характер научной работы, о которой говорится в основной части книги, и той, которая затронута в эпилоге, существенно различается. В первом случае мы с достаточной долей уверенности знаем, каковы верные ответы (исключение – проблема сворачивания белковых молекул). В эпилоге – мы еще не знаем, как все обернется (исключение в этом случае – двойная спираль). По этой причине многие из моих высказываний в эпилоге – не более чем личное мнение. Мои соображения в основной части книги имеют больший вес. Одна из удивительных особенностей современной науки в том, что она часто развивается так быстро, что исследователю бывает вполне понятно, какие из прежних представлений – его самого или его современников – оказались верными, а какие – неверными. В прошлом такая возможность представлялась редко. И в наши дни это проблема в тех областях знания, которые развиваются медленно.

Я не стремился охватить всё, чем занимался с научной точки зрения в эти замечательные годы, а тем более рассказать об огромной работе, проделанной другими. Например, я почти не упоминаю о том, как мы с Джимом Уотсоном обсуждали строение вируса, или о моем сотрудничестве с Алексом Ричем в исследовании разнообразных молекулярных структур. Вместо этого я включил в книгу только те примеры, которые, как мне представляется, интересны широкому читателю или дают общее представление о том, как происходит процесс научного исследования и каких ошибок при этом следует избегать – особенно таких, которые наиболее характерны для биологии. Ради этого я уделяю больше внимания как раз ошибкам, чем

успехам.

В 1947-м, в возрасте тридцати одного года, я отправился в Кембридж. Проработав два года в лаборатории Стрэнджвейз (это лаборатория тканевых культур), я перешел в Кавендишскую лабораторию, физическую. Там я снова поступил в аспирантуру. Я пытался разобраться в трехмерной структуре белков, изучая закономерности дифракции рентгеновских лучей на белковых кристаллах. Именно тогда я впервые познакомился с методами научного исследования. И как раз тогда, еще в мои аспирантские годы, мы с Джимом Уотсоном совместно выдвинули гипотезу о том, что ДНК имеет форму двойной спирали.

Мне было непросто написать что-то по-настоящему новое о событиях, которые привели к открытию двойной спирали, поскольку об этом уже немало написано книг и снято фильмов. Вместо того чтобы повторять всем известное, я решил, что лучше осветить различные аспекты этого открытия, а также поговорить о документальном фильме BBC «История жизни», посвященном этой теме. Аналогичным образом я не углубляюсь в детали того, как именно расшифровывали генетический код – это можно прочесть в большинстве современных учебников. Я размышляю главным образом о взлетах и падениях теоретического подхода, поскольку, как мне кажется, мало кто представляет себе, до какой степени ошибочными оказались все теоретические построения относительно генетического кода.

Так как меня занимают в первую очередь идеи, а не люди, я не стал включать в книгу подробные личностные характеристики своих друзей и коллег, в основном потому, что не готов писать откровенно о близких личных отношениях с теми, кто еще жив. Однако там и сям я привожу множество мелких анекдотических происшествий, чтобы дать хотя бы некоторое представление о том, какой это народ – ученые, и чтобы сделать чтение более увлекательным. Немногие читатели по доброй воле станут продираться сквозь сплошную интеллектуальную дискуссию, растянувшуюся на целую книгу, если только они не специально интересуются ее темой. Короче говоря, моя главная цель состояла в том, чтобы изложить некоторые идеи и открытия в занимательной – как я надеюсь – форме.

Я пишу как для своих коллег-ученых, так и для широкой публики, но уверен, что неподготовленный читатель в состоянии понять большую часть того, что обсуждается в моей книге. Временами дискуссия приобретает несколько специальный характер, но даже в таких случаях, думаю, общее направление идеи уловить достаточно легко. Кое-где я добавил краткие замечания с более профессиональной точки зрения в квадратных

скобках. В помощь читателям, у которых нет подготовки в области молекулярной биологии, я привожу на фронтисписе таблицу приблизительных размеров молекул, хромосом, клеток и т. д., а также два приложения: в первом дается краткий обзор основ молекулярной биологии, а во втором – развернутые сведения о генетическом коде. Большинство читателей (не считая химиков) не переносят химических формул, так что я практически изгнал их из первого приложения.

При всем моем стремлении писать ясно, для неподготовленного читателя некоторые части глав 4, 5 и 12 могут показаться сложными при первом чтении. Советую читателю, застрявшему на подобном месте, либо напрячь усилия, либо пролистать это место и перейти к следующей главе. Большая часть книги читается достаточно легко. Не сдавайтесь только потому, что некоторые абзацы показались трудноватыми.

Важнейшая тема книги – естественный отбор. Как я демонстрирую, именно в этом ключевом механизме кроется отличие биологии от других наук. Конечно, сам принцип этого механизма доступен для понимания каждому (хотя и удивительно, насколько мало людей его в самом деле понимают). По-настоящему удивительны, однако, результаты этого процесса, действующего на протяжении миллиардов поколений. Сам облик организмов, которые получаются таким образом, непредсказуем даже в общих чертах. Естественный отбор практически всегда надстраивается над тем, что уже имелось, поэтому простой по сути процесс обрастает многими добавочными приспособлениями. По остроумному выражению Франсуа Жакоба, «эволюция – кустарь». На выходе это и дает ту сложность, из-за которой происхождение биологических организмов оказывается чрезвычайно запутанным вопросом.

В этом биология резко отличается от физики. Основные законы физики, как правило, имеют точное математическое выражение и, скорее всего, одинаковы во всей Вселенной. Напротив, то, что называют законами в биологии, чаще всего лишь широкие обобщения, поскольку они описывают довольно сложные химические механизмы, сложившиеся в ходе естественного отбора на протяжении миллиардов лет.

Биологическая репликация, на которой основан процесс естественного отбора, дает множество точных копий почти бесконечного разнообразия сложных химических молекул. Ничего подобного не бывает в физике и смежных с ней дисциплинах. Это одна из причин, по которым иным людям живые организмы кажутся бесконечно маловероятными.

Все это затрудняет физику участие в биологическом

исследовании. Элегантность и простота, обычно выраженные в весьма абстрактной математической форме, – полезные критерии в физике, но в биологии подобный интеллектуальный инструментарий может завести в ложном направлении. Поэтому теоретику в биологии приходится гораздо больше полагаться на данные эксперимента (какими бы туманными и путаными они ни были), чем обычно считается достаточным для физика. Более подробно эти соображения изложены в главе 13 («Выводы»).

Сам я до тридцати с лишним лет был знаком с биологией очень слабо, разве только в самых общих чертах, поскольку свою первую диссертацию защищал по физике. Понадобилось некоторое время, чтобы освоить принципиально другой способ мышления, необходимый для биолога. Это было все равно что родиться заново. И все же подобное преображение не так уж трудно совершить, и оно безусловно стоит затраченных на него усилий. Чтобы рассказать о своем пути в науке, для начала мне следует бегло очертить историю моего детства и юности.

1. Пролог: детство и юность

Я родился в 1916 г., в разгар Первой мировой войны. Мои родители, Гарри Крик и Анна-Элизабет Крик (в девичестве Уилкинс), были выходцами из среднего класса, проживавшими под Нортгемптоном, в центральной Англии. В то время основу промышленности Нортгемптона составляло кожевенное и обувное производство, так что даже местная футбольная команда называлась «Кобблерс»[4]. Отец со своим старшим братом Уолтером управляли обувной фабрикой, основанной дедом.

Родился я в домашних условиях. Мне это известно благодаря занятному инциденту, связанному с моим рождением. Хотя мама не была по-настоящему суеверной, она любила поддерживать некоторые обычаи, имеющие привкус суеверия. Например, каждый Новый год она старалась добиться того, чтобы первый гость, переступивший наш порог, оказался темноволосым, а не блондином. Этот обычай – не знаю, сохраняется ли он в наши дни – называется «первый гость» и, как считается, приносит удачу в наступившем году[5]. После моего рождения она велела своей младшей сестре Этель вынести меня на крышу дома. Мама надеялась, что эта небольшая церемония послужит залогом моего «восхождения на вершину» в будущем. Суеверные традиции говорят о своих носителях больше, чем те сами подозревают, и эта семейная легенда отчетливо свидетельствует о том, что моя мама, как многие другие матери, имела большие планы на своего первенца еще до того, как я проявил сколько-нибудь заметные признаки характера или способностей.

О своем раннем детстве я почти ничего не помню. Я даже не помню, как меня учила читать тетя Этель, учительница по профессии. На фотокарточках я выгляжу самым обыкновенным ребенком. Мама любила говорить, будто я похож на архиепископа, но я не уверен, что она хоть раз видела архиепископа – она была не католичкой и даже не англиканкой. Впрочем, возможно, она видела фотографию в газете. Маловероятно, что в возрасте четырех-пяти лет я походил на столь почтенную особу. Подозреваю, она имела в виду, но стеснялась сказать прямо, что я похож на ангелочка: льняные волосы, голубые глаза, «ангельское» выражение беззлобного любопытства, – но, возможно, этому сопутствовало кое-что еще. Одилия, моя теперешняя жена, хранит медальон той поры, подаренный моей мамой. В нем две маленьких круглых раскрашенных фотографии – меня и моего младшего брата Тони. Однажды я сказал ей, что, судя по снимку, в детстве я был

ангелочком. «Не совсем, – возразила она, – посмотри, какой пронзительный взгляд». Она знала, о чем говорит, – за долгие годы нашего совместного брака этот критический, вопрошающий взгляд не раз обращался на нее.

Не считая фотографии, единственной подсказкой, каким я был в раннем детстве, может послужить Майкл, мой сын от первой жены – Дорин. Примерно в том же возрасте он какое-то время жил у моей мамы. Я обратил внимание, что не раз, когда она ему что-то объясняла, он отвечал: «Это же неправильно». Озадаченная бабушка переспрашивала: «Почему?» – и Майкл давал простое логическое объяснение, очевидным образом правильное. Подозреваю, что и я в детстве выдавал маме подобные реплики – что было нетрудно, поскольку у нее не было склонности к точному мышлению, – и ее это одновременно смущало и восхищало. В любом случае, мне ясно, что мама полагала (как многие мамы), что ее старший сын наделен исключительными талантами, и, будучи представительницей почтенного среднего класса, сделала все возможное для того, чтобы эти таланты взрастить.

Очевидно, для того чтобы отделаться от моих постоянных вопросов об окружающем мире (поскольку у обоих моих родителей не было никакой научной подготовки), мне купили «Детскую энциклопедию» Артура Ми. Она издавалась выпусками, так что в каждом томе искусство, наука, история, мифология и литература были свалены в кучу. Насколько помню, я жадно читал всё, но больше всего меня привлекали естественные науки. Как устроена Вселенная? Что такое атомы? Откуда все берется? Я запоем глотал объяснения, наслаждаясь их неожиданностью на фоне повседневного мира вокруг меня. Как удивительно делать такие открытия! Вероятно, именно тогда, в столь раннем возрасте я и решил стать ученым. Но я предвидел одну закавыку. К тому времени, когда я вырасту – казалось, что это будет так нескоро! – всё на свете уже откроют. Я поделился своими опасениями с мамой, которая ободрила меня. «Не переживай, зайчик, – сказала она. – Тебе еще будет что открыть».

Когда мне было десять или двенадцать, я перешел к домашним экспериментам. Учебник по химии мне, видимо, купили родители. Я попытался изготовить искусственный шелк – не вышло. Я наполнил флакончики взрывчатой смесью и подорвал их с помощью электрической искры – вышло зрелищно, но, что вполне естественно, не порадовало родителей. Мы пришли к компромиссу: мне разрешили взрывать флакон только в ведре с водой. В школе я получил награду – первую в своей жизни – за гербарий. Я собрал больше видов диких растений, чем все

остальные; но в ту пору мы жили на окраине поселка, тогда как все мои одноклассники проживали в городе. Мне было немного стыдно за это, но я принял награду – книжечку о насекомоядных растениях – без возражений. Я сочинял и тиражировал на ротаторе журнальчик для развлечения родителей и друзей. При всем при том не помню, чтобы я был вундеркиндом или делал что-то по-настоящему выдающееся. У меня было неплохо с математикой, но я не открывал самостоятельно важных теорем. Короче говоря, я обладал любознательностью, логическим мышлением, предприимчивостью и готовностью не жалеть усилий на то, к чему лежит душа. Мой единственный недостаток состоял в том, что, схватывая на лету, я считал, что уже понял всё и вникать дальше не требуется.

Вся моя родня играла в теннис. Отец много лет выступал на соревнованиях от графства Нортгемптоншир и как-то даже попал на Уимблдонский турнир. Мать тоже играла, но куда хуже и с умеренным энтузиазмом. Младший брат, Тони, был более увлеченным теннисистом – он успешно выступал на региональном соревновании юниоров и представлял свою школу. Сейчас верится с трудом, но в детстве я с ума сходил по теннису. Я все еще помню день, когда мама разбудила меня с утра пораньше и сказала мне (вот счастье!), что я могу не ходить сегодня в школу – мы едем на Уимблдон. Мы с братом часами просиживали перед кортами местного теннисного клуба, дожидаясь, когда дождь кончится и хоть какой-нибудь из кортов просохнет достаточно, чтобы мы смогли поиграть. Я играл и в другие игры (футбол, регби, крикет и т. д.), но без особого увлечения.

Религиозность моих родителей проявлялась довольно умеренно. У нас совсем не были приняты семейные молитвы, но в церковь родители ходили каждое воскресенье, и, когда мы с братом подросли, они стали брать туда и нас. Это была церковь общины протестантов-нонконформистов, конгрегации, как говорят в Англии, – солидное здание на Абингтон-авеню. У нас не было машины, и обычно мы ходили в церковь пешком, разве только иногда случалось подъехать на автобусе. Мама глубоко уважала пастора за добропорядочность. Отец одно время был церковным секретарем (то есть вел церковную документацию, связанную с финансами). Но мне не запомнилось, чтобы кто-то из родителей проявлял особую набожность. И, безусловно, их взгляды на жизнь нельзя было назвать узколобыми. Отец иногда играл воскресными вечерами в теннис, при этом мать предостерегала меня, чтобы я не рассказывал об этом другим членам конгрегации, потому что среди них наверняка есть такие,

кто не одобрит столь греховное поведение.

Как водится у детей, я принимал все это как должное. На каком именно этапе своего жизненного пути я утратил свою детскую веру, точно сказать не могу, но, вероятно, это случилось около двенадцати лет – почти наверняка до того, как я вступил в переходный возраст. Не помню я и конкретных причин, побудивших меня к столь радикальной перемене мировоззрения. Помню только, как сказал маме, что больше не хочу ходить в церковь, и как заметно ее это расстроило. Могу предположить, что сыграли роль мое растущее увлечение наукой и довольно низкий интеллектуальный уровень пастора и его конгрегации, хотя я не уверен, что все сложилось бы иначе, если бы мне довелось познакомиться с более развитыми в культурном отношении христианскими конфессиями. Как бы то ни было, с тех пор я стал скептиком – агностиком с сильным уклоном в сторону атеизма.

Это не избавило меня от посещения богослужений в школе, особенно в пансионе, куда я поступил позже, – там ежедневно служили обязательную утреню, а по воскресеньям было целых две службы. На первом году в пансионе, пока у меня не начал ломаться голос, я даже пел в церковном хоре. Проповеди я выслушивал, но отстраненно; они даже забавляли меня, если не были слишком нудными. К счастью, они предназначались для школьников, а потому были обычно короткими, хотя чаще всего их основное содержание составляли моральные увещевания.

Не сомневаюсь (как будет ясно в дальнейшем), что эта утрата веры в христианское учение и растущие симпатии к науке сыграли ведущую роль в моей карьере ученого, не столько на бытовом уровне, сколько в моем выборе того, что я считал интересным и значительным. Я рано осознал, что в свете обстоятельного научного знания некоторых религиозных верований придерживаться затруднительно. Знание реального возраста Земли и палеонтологических данных не позволяет никому, кто наделен рациональным мышлением, верить в буквальную истинность каждой строчки Библии, как верят в нее фундаменталисты. А если часть библейского текста содержит явно ошибочные утверждения, то как можно по умолчанию считать, что остальное написанное там – истина? То или иное верование в эпоху, когда оно сложилось, могло не только давать пищу воображению, но и вполне согласовываться с тогдашним уровнем знаний. Однако факты, установленные наукой позже, могут продемонстрировать нелепость этого верования. Что может быть глупее попыток полностью основывать свое мировоззрение на идеях, которые, пусть в прошлом и казались

правдоподобными, в наше время выглядят ошибочными? И что может быть важнее попытки найти наше истинное место во Вселенной, отделавшись от этих злосчастных пережитков древних верований? Очевидно, что некоторые тайны еще не нашли научного объяснения. Оставаясь необъясненными, они легко превращаются в заповедник для религиозных суеверий. Я видел задачу первостепенной важности в том, чтобы обозначить эти области необъяснимого и внести вклад в их научное познание, неважно, подтверждают ли научные объяснения существующее поверье или опровергают его.

Хотя я находил многие религиозные верования нелепыми (яркий пример – животные в Ноевом ковчеге), я часто оправдывал их, предполагая, что в их основе лежит какое-то рациональное зерно. Это порой приводило меня к необоснованным убеждениям. Так, из книги Бытия я знал историю о том, как Бог сотворил Еву из ребра Адама. Откуда могло взяться такое поверье? Разумеется, мне было известно, что между мужчинами и женщинами существуют – по крайней мере в некоторых отношениях – анатомические различия. Разве не естественно для меня было предположить, что у мужчин на одно ребро меньше, чем у женщин? Первобытный человек, знавший это, легко мог уверовать, что недостающее ребро пошло на создание Евы. Мне никогда не приходило в голову проверить, соответствует ли эта принятая по умолчанию гипотеза фактам. Лишь годы спустя, уже в студенчестве, я случайно проговорился своему приятелю, студенту-медику, о том, что, по моим представлениям, у женщин на одно ребро больше. Я был ошарашен, когда он не согласился, а возмутился и спросил, почему я так считаю. Когда я изложил свои соображения, он едва не свалился под стул от хохота. Я получил суровый урок: когда имеешь дело с мифами, не стоит особо стремиться их рационализировать.

Школьное образование я получил довольно стандартное. Долгое время я учился в Нортгемптонской грамматической школе. В четырнадцать я получил стипендию на обучение в школе Милл Хилл на севере Лондона. Это была публичная (в английском смысле этого слова, который подразумевает «частная») школа для мальчиков, где большинство учеников составляли пансионеры. Там когда-то учились мой отец и трое его братьев. К моему везению, в этой школе неплохо преподавали точные и естественные науки, и я получил основательную подготовку по физике, химии и математике.

К чистой математике у меня было отношение довольно обывательское – я интересовался главным образом результатами вычислений. Точная дисциплина строгой доказательности не

влекла меня, хотя элегантность простых доказательств и нравилась мне. Не горел я любовью и к химии, которая в том виде, в каком ее тогда преподавали школьникам, походила скорее на кулинарную книгу, чем на науку. Гораздо позже, когда я прочел «Общую химию» Лайнуса Полинга[6], она меня пленила. Но я до сих пор так и не попытался освоить неорганическую химию, а мое знание органической химии все еще весьма отрывочно. Школьная физика мне нравилась. У нас был курс медицинской биологии – один из шестых классов в школе был медицинским и готовил учеников к экзамену на степень бакалавра медицины, – но у меня не возникало и мысли узнать что-то о модельных животных учебной программы: дождевом черве, лягушке и кролике. Вероятно, я уже знал что-то понаслышке о менделевской генетике, но не помню, чтобы нам ее преподавали в школе.

Я занимался – или меня заставляли заниматься – различными видами спорта, но ни один мне толком не давался, кроме тенниса. Последние два года обучения мне удалось побыть в школьной теннисной команде. После окончания школы я ощутил, что больше не получаю удовольствия от игры, так что я забросил теннис и с тех пор не играю.

В восемнадцать я поступил в Лондонский университетский колледж. К тому времени родители переехали из Нортгемптона в Милл Хилл, чтобы младший брат мог ходить в школу, не ночуя в пансионе. Я проживал дома, в колледж ездил автобусом и на метро – поездка в один конец отнимала у меня почти час. В двадцать один я сдал итоговый экзамен по физике с отличием второго класса[7], а также дополнительно по математике. Преподавание физики было грамотным, но несколько старомодным. Теории атома нас учили по Нильсу Бору, чья концепция к тому времени (середина тридцатых) уже устарела. Квантовая механика почти не упоминалась вплоть до конца последнего курса, где на нее отводилось всего шесть лекций. В том же духе была и преподаваемая нам математика – она включала лишь то, что предыдущее поколение физиков считало полезным. Нам ничего не рассказывали, например, о собственных значениях или о теории групп.

В любом случае, физика с тех пор изменилась до неузнаваемости. В те времена никто даже и не задумывался о квантовой электродинамике, не говоря уже о кварках или суперструнах. Так что, хотя я и получил подготовку по физике, то, чему меня учили, отошло в область истории науки, а мои теперешние познания в современной физике – на уровне журнала *Scientific American*.

После войны я самостоятельно освоил основы квантовой механики, но мне они так и не пригодились. Книги по этой теме в то время часто назывались «Волновая механика», и в библиотеке Кембриджского университета они стояли в разделе «Гидродинамика». Не сомневаюсь, что с тех пор многое изменилось.

Получив степень бакалавра наук, я занялся исследовательской работой в Университетском колледже, под руководством профессора Эдварда Невилла да Коста Андраде; деньгами мне помогал дядя, Артур Крик. Андраде дал мне самое унылое задание, какое только можно вообразить, – определить коэффициент вязкости воды под давлением, при температуре от 1000 до 1500 °C. Жил я на съемной квартире неподалеку от Британского музея – вдвоем с бывшим одноклассником, Раулем Колинво, который учился на юридическом.

Моя основная задача заключалась в том, чтобы сконструировать герметичный сферический медный сосуд для воды с горлышком, чтобы воде было куда расширяться. Его требовалось нагревать при постоянной температуре и снимать на пленку затухающие колебания. Я не мастер по части точного конструирования механики, но мне помогли с этим Леонард Уолден, старший лаборант Андраде, и квалифицированные сотрудники – кураторы лабораторной практики. По правде говоря, я с удовольствием занимался сооружением этого прибора, пусть это и было неинтересно с научной точки зрения, – я был рад хоть какому-то настоящему делу после стольких лет простой зубрежки.

Эта практические занятия, вероятно, пригодились мне в годы войны, когда мне пришлось разрабатывать оружие, но в остальном они были пустой тратой времени. Если я что и приобрел – даром что бессознательно, – то это была самовлюбленность физика, убеждение, что физика как область знания достигла большого прогресса, так почему бы другим наукам не пойти по ее стопам? Думаю, это настроение оказалось для меня полезным, когда после войны я переключился на биофизику – как здоровое противодействие тому занудству с примесью настороженности, которое я часто встречал со стороны биологов, когда только начинал с ними общаться.

В сентябре 1939 г. началась Вторая мировая, и факультет эвакуировали в Уэльс. Я остался дома; от нечего делать я стал учиться играть в сквош. Брат, в ту пору студент-медик, учил меня играть на площадках для сквоша в школе Милл Хилл. Детей тоже эвакуировали в Уэльс, и в здании школы разместился полевой госпиталь. Мы с Тони играли на условиях скользящего гандикапа.

Каждый раз, когда проигрывал, я получал фору в одно очко в следующей игре. Если я выигрывал, очко, наоборот, минусовалось. К концу года наши достижения сравнялись. С тех пор я баловался игрой в сквош на протяжении многих лет, и в Лондоне, и в Оксфорде. Мне всегда нравилась эта игра – потому что я никогда не пытался играть в нее всерьез. Сейчас я уже слишком стар для нее, и мой теперешний спорт – пешие прогулки да плавание в подогретом бассейне под солнцем Южной Калифорнии.

Затем, в начале 1940 г., я получил должность на гражданской службе в Адмиралтействе, благодаря чему смог жениться. Мою первую жену звали Дорин Додд. Наш сын Майкл родился в Лондоне, во время авиационного налета 25 ноября 1940 г. Поначалу я работал в Адмиралтейской лаборатории научных исследований, по соседству с Национальной лабораторией физики в Теддингтоне, южном пригороде Лондона. Затем меня перевели в Отдел проектирования морских мин[8] под Хэвентом, неподалеку от Портсмута, на южном побережье Англии. После окончания войны я получил место в отделе научной разведывательной информации Адмиралтейства в Лондоне. К счастью для меня, фугасная бомба во время одного из немецких налетов уничтожила прибор, который я столь старательно конструировал в Университетском колледже, так что после войны мне не пришлось возвращаться к измерениям вязкости воды.

2. Критерий сплетни

Большую часть военного времени я занимался проектированием магнитных и акустических – то есть бесконтактных – мин, вначале под руководством известного физика-теоретика Г.С.У. Мэсси. Такие мины сбрасывали с самолетов в фарватеры мелководья Балтийского и Северного морей. Там они, затаившись, безмолвно покоились на морском дне, пока их не подрывал вражеский тральщик либо они не подрывали вражеский корабль. Хитрость в конструировании взрывателей состояла в том, чтобы «научить» их как-то отличать по магнитным полям и звукам тральщик от корабля. Это мне удавалось достаточно успешно. Такие специальные мины были в пять раз эффективнее обыкновенных бесконтактных мин. По послевоенным оценкам, мины потопили или серьезно повредили около тысячи кораблей вражеского торгового флота.

Когда война наконец завершилась, я впал в растерянность: чем мне заниматься? На тот момент я работал в штаб-квартире Адмиралтейства на Уайтхолле (улица в Лондоне, где располагаются основные правительственные организации), в пристройке без окон, которую прозвали «Цитадель». Я пошел по пути наименьшего сопротивления и подал заявление на должность постоянного сотрудника научной разведки. Поначалу меня не особенно хотели принимать, но в конце концов под давлением Адмиралтейства после второго собеседования – комитет возглавлял писатель Чарльз Сноу – мне предложили постоянную работу. К тому времени я был вполне уверен, что не хочу всю оставшуюся жизнь заниматься конструированием оружия, но чего же я хотел? Я провел переучет своих компетенций. Диплом на четверку, что, впрочем, отчасти компенсировалось моими успехами в Адмиралтействе. Ограниченные познания в отдельных областях магнетизма и гидродинамики – ни та ни другая тема не вызывала у меня ни малейшего энтузиазма. Ни одной опубликованной статьи. Несколько кратких докладов для Адмиралтейства, составленных мною в Теддингтоне, в счет не шли. Лишь постепенно я осознал, что недостаток квалификации может стать для меня преимуществом. К тридцатилетнему возрасту ученые, как правило, попадают в ловушку своей компетенции. Они уже вложили столько усилий в определенное поле деятельности, что им зачастую невероятно трудно на этом этапе своего жизненного пути решиться на радикальные перемены. Я же, напротив, был полным невеждой, располагая только базовой подготовкой по

физике и математике в довольно старорежимных формах и способностью переключиться на что-то новое. В глубине души я был уверен, что хочу заниматься фундаментальными, а не прикладными исследованиями, пусть мой опыт сотрудничества в Адмиралтействе и приучил меня к прикладным разработкам. Но были ли у меня способности к этому?

Мои друзья в этом сомневались. Иные полагали, что мне лучше заняться научной журналистикой, – один предложил мне попробовать устроиться в журнал *Nature*, ведущий научный еженедельник. (Не знаю, как бы отнесся к этой идее нынешний главред издания, Джон Мэддокс.) Я посоветовался с математиком Эдвардом Коллингвудом, под руководством которого работал в годы войны. Как всегда, он проявил участие и ободрил меня. Он не видел причин, почему бы мне не преуспеть в «чистой» науке. Я также спрашивал своего близкого друга Георга Крайзеля, ныне знаменитого специалиста по математической логике. Мы познакомились, когда он в возрасте девятнадцати лет пришел в Адмиралтейство работать у Коллингвуда. Первая статья Крайзеля – эссе о подходе к проблеме минирования Балтийского моря с помощью методов Витгенштейна[9]-Коллингвуда – была благоразумно задвинута подальше в сейф. К моменту нашего разговора я знал Крайзеля хорошо, поэтому ожидал от него обоснованного суждения. Он поразмыслил и вынес свой вердикт: «Я знаю много людей куда глупее тебя, которым это удалось».

Обнадеженный таким образом, я задумался над новой проблемой: какую область выбрать? Так как знаний у меня не было, в сущности, никаких, я располагал чуть ли не абсолютной свободой выбора. Свобода, как впоследствии узнает поколение шестидесятых, только затрудняет выбор. Я размышлял над этим вопросом несколько месяцев. Будучи уже не юным, я понимал, что у меня только одна попытка. Навряд ли я сумел бы позаниматься в какой-то научной области два-три года, а затем переключиться на что-то совершенно другое. Какой бы выбор я ни сделал, ему следовало стать окончательным – по крайней мере на многолетний срок.

На службе в Адмиралтействе я подружился с несколькими флотскими офицерами. Наукой они интересовались, но знали о ней даже меньше меня. В один прекрасный день я обнаружил, что увлеченно рассказываю им о новейших разработках антибиотиков – пенициллина и тому подобного. Лишь вечером того дня меня осенило, что сам я практически ничего не знаю об этом, за исключением прочитанного в *Penguin Science* и других научно-популярных журналах. Я рассуждал об этом понаслышке, как *сплетник*.

Эта мысль стала для меня откровением. Я открыл «критерий сплетни»: предметом наших истинных интересов является то, о чем мы сплетничаем. Без колебаний я тут же применил его к своим последним разговорам. Скоро мне удалось сузить круг своих интересов, очертив две главные области: граница между живым и неживым и работа мозга. Дальнейшие размышления прояснили для меня, что общего у этих двух областей: они имеют дело с вопросами, которые, по мнению многих, наука объяснить не в силах. Очевидно, неверие в религиозные догмы было глубоко укоренено в моем характере. Я всегда понимал, что образ жизни служителя науки, как и служителя религии, требует высокой степени подвижничества и что служить можно только тому, во что страстно веришь.

Я обрадовался своим успехам. Похоже, я нашел перевал через нескончаемые горы знаний и мог приблизительно разглядеть, куда хочу попасть. Но я все еще не решил, какую из двух областей (теперь они называются молекулярной биологией и нейробиологией) мне выбрать. Это оказалось легче. Мне было нетрудно убедить себя в том, что мой наличный багаж академических знаний будет легче применить в первой – в вопросах границ между живым и неживым, – и без дальнейших раздумий я решил, что займусь именно ею.

Не стоит думать, будто я был совсем уж круглым невеждой в обеих областях. После войны я уделял немало свободного времени самообразованию. Адмиралтейство любезно отпускало меня в рабочее время, раз или два в неделю, на семинары и курсы по теоретической физике в Университетском колледже. Порой на службе я украдкой читал под столом учебник по органической химии. Из школьной программы мне помнилось кое-что об углеводородах, даже о спиртах и кетонах, но что такое аминокислоты? Я читал статью в *Chemical and Engineering News*, написанную каким-то мэтром, пророчившим, что водородные связи скоро будут важны для биологии, – но что такое водородные связи? Имя автора звучало необычно – Лайнус Полинг, – но толком я не знал, кто это такой. Я прочел небольшую книжку лорда Адриана о мозге и был в восхищении. Еще – «Что такое жизнь?» Эрвина Шредингера. Лишь позже мне стала ясна ограниченность его кругозора – как многие физики, он ничего не знал о химии, – но ему удалось создать впечатление, что великие открытия поджидают нас за углом. Я читал «Бактериальную клетку» Хиншелвуда, но мало что там понял. (Сэр Сирил Хиншелвуд был выдающимся специалистом по физической химии; позже он станет президентом Королевского научного общества и лауреатом Нобелевской премии.)

Несмотря на все прочитанное – подчеркну снова, – у меня были лишь весьма поверхностные знания в двух избранных мною областях, и, безусловно, не было глубокого понимания ни той ни другой. Они привлекали меня тем, что в каждой имелась великая тайна – тайна жизни и тайна сознания. Мне хотелось точнее узнать, что представляют собой эти тайны с научной точки зрения. Было бы замечательно, если бы мне удалось внести свою скромную лепту в их разрешение, но эта перспектива выглядела слишком отдаленной, чтобы о ней задумываться.

И тут все перевернулось. Мне предложили работу! Не студенческую практику, а настоящую работу. Гамильтон Хартридж, выдающийся, но несколько еретического склада физиолог, уговорил Совет медицинских исследований дать ему небольшую лабораторию для изучения зрения. Он, вероятно, прослышал о том, что я ищу место, потому что пригласил меня к себе. Я в спешке прочитал его статью военных лет о цветном зрении – насколько мне помнится, он полагал на основании своих исследований по психологии зрения, что в глазу семь типов колбочек, а не три, как принято считать. Собеседование прошло успешно, и он предложил мне работать у него. Проблема заключалась в том, что всего лишь на прошлой неделе я решил, что буду заниматься молекулярной биологией, а не нейробиологией.

Решение было принять непросто. В конце концов я сказал себе, что мой выбор в пользу живого-неживого имеет разумное обоснование, что у меня только один шанс начать карьеру заново и что я не должен сбиваться с пути из-за того, что кто-то случайно предложил мне работу. Помявшись, я написал Хартриджу и сообщил ему, что, сколь ни заманчиво его предложение, мне придется отказаться. Вероятно, сыграло роль и то, что, хотя я находил его характер живым и обаятельным, он казался мне несколько вздорным, и я не был уверен, что мы сработаемся. Кроме того, я до сих пор сомневаюсь, что, если бы в ходе моих исследований выяснилось, что его идеи неверны (как со временем и оказалось), он отнесся бы к этому с пониманием.

Следующей задачей для меня стал поиск способа проникнуть в новую сферу деятельности. Я отправился в Университетский колледж к Мэсси, под началом которого работал во время войны, – объяснить свое положение и попросить о содействии. Вначале, когда я сказал ему, что хочу уйти из Адмиралтейства, он подумал, будто я собираюсь попроситься на работу в атомной энергетике, которой он занимался в Беркли в последние годы войны. Он изумился, когда я сказал, что интересуюсь биологией,

но проявил отзывчивость и дал мне две ценных рекомендации. Во-первых, он представил меня Арчибальду В. Хиллу, тоже работавшему в Университетском колледже, – это был кембриджский физиолог, заслуживший солидную репутацию благодаря своим исследованиям биофизики мышц, в особенности выделения тепла при мышечном сокращении. За них он получил Нобелевскую премию 1922 г. Он одобрил мою идею тоже стать биофизиком и, возможно, в будущем изучать работу мышц. Он свел меня с сэром Эдуардом Мелланби, всемогущим секретарем Совета медицинских исследований. От него я тоже получил совет. «Поезжайте в Кембридж, – сказал мне он. – Там вы найдете окружение, подходящее вам по уровню».

Второй, к кому меня направил Мэсси, был Морис Уилкинс. Мэсси ухмыльнулся в сторону, называя его имя, и я догадался, что Морис, должно быть, чудак. Они совместно работали в Беркли над разделением изотопов для атомной бомбы. Уилкинс работал теперь у своего прежнего руководителя, Джона Рэндалла, на физическом факультете Королевского колледжа в Лондоне. Туда я и отправился к нему, в подвал, где работала вся их команда.

Рэндалл убедил Совет медицинских исследований, что нужно поощрять приток физиков в биологию. Во время войны ученые приобрели намного больший авторитет, чем тот, которым они пользовались в довоенное время. Рэндаллу, одному из разработчиков магнетрона (ключевое усовершенствование в боевом применении радара), было нетрудно сослаться на то, что, если физики сыграли решающую роль в военных действиях, они могут стать полезными и в исследовании фундаментальных вопросов биологии, лежащих в основании медицинской науки. Благодаря этому на биофизику были выделены средства, и Совет учредил лабораторию в Королевском колледже, назначив Рэндалла ее директором.

Но чем именно должна заниматься биофизика и какая от нее может быть польза, было не очень ясно. В Королевском колледже, похоже, считали, что важным этапом должно стать применение современных технологий физики к биологическим задачам. Уилкинс конструировал новый ультрафиолетовый микроскоп, рефлекторный, а не рефракторный. Линзы приходилось вытачивать из кварца, так как обычное стекло не пропускает ультрафиолетовое излучение. Что именно они надеялись открыть с помощью этих новых инструментов, было непонятно, но всеми владело чувство, что любое новое наблюдение непременно приведет к новым открытиям.

Рассматривали там главным образом клетки, а не молекулы. В то время электронные микроскопы еще не вышли из

младенчества, поэтому наблюдателю клеток приходилось мириться с низкой разрешающей способностью оптического микроскопа. Межатомное расстояние в тысячу с лишним раз меньше длины волны видимого света. Большинство вирусов слишком малы, чтобы разглядеть их в обычный мощный микроскоп, разве только как крошечную светлую точку на темном фоне.

Энтузиазм Мориса и его радушные объяснения не очень-то убедили меня в том, что это правильный путь. Однако на тот момент я слишком мало знал о своем новом поле деятельности и мог высказывать лишь весьма гадательные соображения. Волновала меня в первую очередь граница между живым и неживым, где бы она ни проходила, а основная доля исследований в Королевском колледже, на мой взгляд, проходила в глубоком тылу биологии.

Едва ли не самым полезным, что я вынес из этого начального знакомства, оказалась долгая дружба с Морисом. У нас был сходный багаж научной подготовки за плечами. Мы даже внешне были похожи. Много лет спустя, увидев фотографию Мориса в учебнике, где подписи были размещены довольно бестолково (рядом была фотография Джима Уотсона), молодая читательница из Нью-Йорка решила, что это я, хотя я стоял прямо перед ней. Как-то я даже задавался вопросом, не родственники ли мы, потому что девичья фамилия моей матери была Уилкинс, – но если мы и правда родственники, то очень дальние. Что гораздо существеннее, мы были ровесниками и двигались по одному и тому же научному пути – из физики в биологию.

Чудаком Морис мне не показался. Даже если бы я узнал, скажем, что он любит тибетскую музыку, не думаю, что я счел бы это чудачеством. Одилия (на которой я женился вторым браком) сочла его странным, потому что он, в первый раз придя к ней в гости на ужин в ее квартиру на Эрлс Корт, протопал прямиком на кухню и стал поднимать крышки с кастрюль, чтобы заглянуть, что в них варится. Флотские офицеры, с которыми она привыкла общаться, никогда такого не вытворяли. Впоследствии, когда она узнала, что им не двигало беспардонное любопытство обжоры – Морис просто увлекался кулинарией, – он предстал перед ней в новом свете.

Мое следующее затруднение состояло в том, чтобы определиться, над чем я буду работать и, что не менее важно, где мне работать. Вначале я рассматривал возможность устроиться в Беркбек-колледж в Лондоне, к специалисту по рентгеновской кристаллографии Джону Д. Берналу. Бернал был потрясающей личностью. Живое представление о нем можно получить, прочтя

ранний роман Чарльза Сноу из жизни ученых – «Поиск», где персонаж по имени Константин явно списан с Бернала[10]. Забавно, что в романе Константин прославился и получил премию Королевского общества за открытие метода синтеза белков, хотя Сноу благоразумно не уточняет детали процесса. Сюжет романа связан с учреждением института биофизики; в финале же рассказчик решает не выдавать коллегу, подделавшего научные результаты, а вместо этого самому уйти из науки и заняться литературным творчеством. Подозреваю, что эта история основана на каком-то аналогичном случае из биографии самого Сноу.

Когда я явился в лабораторию Бернала, то встретил расхолаживающий прием со стороны его секретарши мисс Риммел – очаровательного дракончика. «Вы хоть понимаете, – спросила она, – что люди со всего мира мечтают приехать к профессору сотрудничать? С чего вы решили, что он вас возьмет?» Но куда более серьезное препятствие представлял собой Мелланби. Он заявил, что Совет не будет финансировать мою работу, если я буду сотрудничать с Берналом. Они хотели, чтобы я занялся чем-то более биологическим. Я решил последовать совету А. В. Хилла и попытать счастья в Кембридже – вдруг меня кто-нибудь там возьмет.

Я ходил к физиологу Ричарду Кейнсу, который разговаривал со мной, поедая бутерброд перед своим экспериментальным препаратом, – он занимался ионной проводимостью в гигантском аксоне кальмара. Я говорил с биохимиком Роем Маркхемом, который показывал мне интересные результаты, полученные им недавно в ходе работы с вирусом растений. Обычно он рассказывал о них в таких эзотерических выражениях (я еще не имел представления о том, как нуклеиновые кислоты поглощают ультрафиолетовое излучение), что я поначалу не мог понять, о чем идет речь. Оба были участливы и доброжелательны, но ни тот ни другой не мог предложить мне места. Наконец я добрался до лаборатории Стрэнджвейз, где шли исследования тканевых культур под руководством Онор Фелл. Она познакомила меня с Артуром Хьюзом. Раньше у них в лаборатории был физик – Д. Э. Ли, – но он недавно умер, и его место все еще оставалось вакантным. Хотел бы я там работать? Совет дал согласие и выделил мне стипендию. Моя семья тоже помогала мне деньгами, так что мне хватало на жилье и еще оставалось на покупку книг.

Я провел в Стрэнджвейз почти два года. Там я занимался проблемой, которой интересовались в лаборатории. Хьюз обнаружил, что куриные фибробласты в тканевой культуре могут поглощать – это называется фагоцитозом – мелкие частицы

магнетита. Внутри клетки эти крошечные частицы можно двигать, воздействуя на них магнитным полем. Он предложил мне по их движению попытаться сделать выводы о физических свойствах цитоплазмы – содержимого клетки. Не то чтобы я глубоко интересовался этим вопросом, но понял, что с поверхностной точки зрения задача мне идеально подходит – ведь единственными научными областями, с которыми я на тот момент был достаточно хорошо знаком, были магнетизм и гидродинамика. В конечном итоге это привело к выходу двух статей, моих первых публикаций – одной с описанием опыта и одной теоретической – в журнале *Experimental Cell Research*. Однако главным преимуществом моей работы было то, что она не отнимала слишком много сил, и у меня оставалось много свободного времени для обстоятельного чтения литературы по моей новой тематике. Именно тогда, пока еще в очень приблизительном виде, стали формироваться мои воззрения.

Как-то раз в ту пору меня попросили дать короткое выступление перед исследователями, прибывшими в Стрэнджвейз на курсы. У меня остались яркие воспоминания от этого дня, потому что тогда я пытался им рассказать о важнейших проблемах молекулярной биологии. Они замерли в ожидании, взяв ручки и карандаши наизготовку, но по ходу моей речи отложили их. Было ясно, что они думают: все это несерьезно, пустые спекуляции. Только однажды они принялись записывать – когда я наконец сообщил им некие фактические данные, а именно, что облучение рентгеновскими лучами резко сокращает вязкость раствора ДНК. Ах, как бы я хотел вспомнить, что говорил по этому поводу! Мне *кажется*, я знаю, что мог бы сказать, но память так перегружена идеями и событиями последующих лет, что я вряд ли могу ей доверять. Моих собственных записей того разговора, по-моему, тоже не сохранилось. Однако я наверняка говорил о значении генов, о том, почему необходимо разобраться в их молекулярной структуре, о том, что они могут состоять из ДНК (по крайней мере частично) и что самая логичная функция гена – направлять синтез белков, возможно, через посредничество РНК.

Через год с чем-то я явился к Мелланби, чтобы доложить о своих успехах. Я сообщил ему, что получил кое-какие результаты по физическим свойствам цитоплазмы, но большую часть времени потратил на ликвидацию пробелов в образовании. Он отреагировал довольно скептически. «Что делает поджелудочная железа?» – спросил он. О функциях поджелудочной железы у меня были самые смутные представления, но я умудрился промямлить что-то о производстве ферментов, поспешно добавив, что

интересуюсь не столько органами, сколько молекулами. Он как будто на время довольствовался этим.

Я заглянул к нему в удачный момент. На столе у него лежал проект создания подразделения Совета медицинских исследований в Кавендишской лаборатории. Там предполагалось изучать структуру белков методом рентгеновской дифракции. Возглавить его должен был Макс Перуц, а генеральным директором – стать сэр Лоуренс Брэгг. К моему удивлению (поскольку я все еще был очень молод), Мелланби спросил меня, что я об этом думаю. Я ответил, что, по-моему, это отличная мысль. Затем я сказал ему, что теперь, когда у меня есть биологическая подготовка, я бы хотел заниматься структурой белков, поскольку чувствую склонность к этому направлению. На этот раз он не возражал, и путь для меня в Кавендишскую лабораторию, к Максу Перуцу и Джону Кендрю, был открыт.

3. Непостижимая загадка

Настало время отступить от подробностей моей биографии и обратиться к главной проблеме. Даже при беглом взгляде на мир живого заметно его величайшее разнообразие. В зоопарках мы видим множество разнообразных зверей, но это лишь малая частица фауны – животные, близкие по размеру и типу. Однажды у Дж. Б.С. Холдейна спросили, что биологическая наука может сказать о Всевышнем. «Даже не знаю что, – ответил Холдейн, – разве только то, что он безмерно любит жуков». По оценкам ученых, жуков существует не менее 300 тысяч видов, тогда как птиц, например, всего лишь около 10 тысяч. Примем во внимание также все разнообразие растений, не говоря уже о микроорганизмах, таких как дрожжи и бактерии. Кроме того, вспомним и о множестве вымерших видов, среди которых самый яркий пример – динозавры; все ископаемое разнообразие видов по количеству, вероятно, в тысячу раз превышает современное.

Вторая особенность большинства живых существ – их сложность, и в первую очередь высокоорганизованный характер этой сложности. Она так поражала наших предков, что они не могли представить себе, как столь хитроумные и слаженно работающие механизмы могли возникнуть без механика. Живи я на полтора века раньше, я бы наверняка был вынужден согласиться с подобным «аргументом от разумного замысла». Самым основательным и красноречивым его сторонником был преподобный Уильям Пейли, чья книга «Естественная теология, или Свидетельства бытия и признаков Божества, собранные по приметам природы» (*Natural Theology – or Evidence of the Existences and Attributes of the Deity Collected from the Appearances of Nature*) вышла в 1802 г. Представьте себе, рассуждал он, что вы идете через поле и находите на земле часы в рабочем состоянии. Их облик и поведение можно объяснить лишь тем, что их кто-то сделал. Аналогичным образом, утверждал он, сложный план устройства живых существ вынуждает нас признать, что их тоже создал Механик.

Этот неотразимый довод был вдребезги разбит Чарльзом Дарвином, который полагал, что видимость разумного замысла создается в процессе естественного отбора. Идея была выдвинута одновременно Дарвином и Альфредом Уоллесом, по сути, независимо друг от друга. Статьи обоих были представлены на чтениях в Линнеевском обществе 1 июля 1858 г., но не вызвали тогда сколько-нибудь заметной реакции. Президент общества в обзоре итогов года вообще написал, что прошедший год не

ознаменовался примечательными открытиями. Дарвин изложил свои мысли в «сокращенной» версии (он планировал куда более пространный труд), озаглавленной «Происхождение видов». Книга вышла в 1859 г., немедленно выдержала несколько переизданий и безусловно произвела фурор. Неудивительно, поскольку в наши дни очевидно, что она выявила основную составляющую «тайны живого». Не хватало лишь законов генетики, которые впервые откроет Грегор Мендель в 1860-е гг., и ее молекулярных основ, которые будут открыты в нашем столетии, чтобы тайна предстала перед нами во всей ослепительной наготе. Тем более поразительно, что огромное большинство людей в наши дни не имеет обо всем этом представления. А из тех, кто имеет, многие (включая Рональда Рейгана) считают, что там есть какой-то подвох. Удивительно, сколько высокообразованных людей равнодушны к этим открытиям, а довольно громогласное меньшинство в западном обществе активно выступает против эволюционных идей.

Вернемся к естественному отбору. Вероятно, первый пункт, который необходимо понять, – что сложный организм или даже сложная часть организма, например глаз, не возникли за один эволюционный шаг. Скорее, они возникли в ходе *серии* мелких шажков. Насколько мелких – не всегда ясно с первого взгляда, потому что ростом организма управляет сложная программа, записанная в его генах. Иногда маленькое изменение в ключевом элементе программы может породить достаточно крупное отклонение. Например, у плодовой мухи-дрозофилы из-за изменения в одном определенном гене могут вырасти ноги на месте усиков.

Каждый шажок вызван случайным изменением в генетической инструкции. Многие из подобных случайных изменений ничего хорошего организму не несут (из-за них он может даже умереть, так и не родившись), но порой определенное удачное изменение может дать определенному организму преимущество при отборе. Это значит, что в конечном итоге организм оставит в среднем больше потомства, чем если бы этого изменения не было. Если это преимущество сохранится у его потомков, то тогда полезная мутация постепенно, через много поколений, распространится по всей популяции. В благоприятном случае каждая особь получит усовершенствованный вариант гена. Старый вариант вымрет. Таким образом, естественный отбор – прекрасный механизм для того, чтобы превращать редкие явления (если точнее, благоприятные редкие явления) в общераспространенные.

Теперь известно – впервые на это указал Р. А. Фишер, – что

для функционирования этого механизма нужно, чтобы наследственность была дискретной, как впервые продемонстрировал Мендель, а не «смешивающейся». В модели наследственности как смешения свойства потомства представляют собой просто *смесь* свойств их родителей. В дискретной модели наследственности гены – носители наследственных признаков – являются дискретными элементами и не смешиваются. Как оказывается, разница существенна.

Например, согласно модели смешения, черное животное, спарившись с белым, обязательно даст детенышей, цвет которых будет смесью черного и белого, то есть каким-либо оттенком серого. И если *их* самих скрещивать между собой, все последующие поколения будут оставаться серыми. Дискретная же модель допускает разнообразные варианты. Например, все детеныши первого поколения могут действительно оказаться серыми. Но если их скрестить, во втором поколении мы получим *в среднем* четверть черных животных, половину серых и четверть белых. [Здесь мы исходим из допущения, что окрас в нашем случае – простой менделевский признак, без доминантности.] Гены, будучи дискретными, не смешиваются, даже если их *проявления* у данного животного смешаны, поэтому один белый элемент (ген) и один черный, действуя совместно в организме одного животного, дают серый цвет. Такое дискретное наследование *сохраняет* разнообразие (через два поколения у нас оказывается набор из черных, белых и серых особей, а не одних только серых), тогда как смешение *снижало* бы разнообразие. Если бы наследственные признаки смешивались, потомство от случки черного животного с белым производило бы бесконечную череду поколений серых. Но очевидно, что этого не происходит. На примере людей это видно с первого взгляда: люди не становятся все более и более похожими друг на друга в ходе смены поколений. Разнообразие сохраняется.

Дарвин, отличавшийся глубокой честностью и не боявшийся интеллектуальных затруднений, не знал о дискретной природе наследственности, и потому его весьма смущала критика со стороны шотландского инженера Флеминга Дженкина. Дженкин указал, что наследственность (которую Дарвин подспудно считал смешением) не позволила бы естественному отбору эффективно действовать. Поскольку мысли о дискретности наследования еще не возникало, это был убийственный аргумент.

Каковы же в таком случае основные условия, чтобы естественный отбор мог работать? Очевидно, нужен какой-то носитель «информации» – то есть инструкций. Важнейшее требование состоит в том, что нужна технология точного

воспроизводства этой информации. В ходе любого процесса почти наверняка будут возникать ошибки, но они должны случаться достаточно редко, особенно если воспроизводимый элемент несет много информации. [Применительно к ДНК или РНК частота ошибок на реплицируемую пару оснований должна быть – в простейших случаях – намного ниже, чем обратная величина по отношению к количеству реплицируемых пар оснований[11].]

Второе условие: репликация должна давать «на выходе» элементы, тоже способные воспроизводиться через один или несколько процессов репликации. Репликация не должна выглядеть как работа обычной типографии, где с матрицы отпечатывается много экземпляров одного выпуска газеты, но каждый экземпляр неспособен самостоятельно растиражировать ни газету, ни тем более матрицу. [Технически выражаясь, репликация должна осуществляться в геометрической прогрессии, а не просто в арифметической.]

Третье условие заключается в том, что ошибки-мутации сами должны копироваться так, чтобы полезные вариации поддерживались естественным отбором.

Наконец, необходимо, чтобы инструкции и производимые по ним продукты находились поблизости друг от друга [наложения допускать нельзя]. Удачный ход – положить их в мешочек, то есть в клетку, но на эту тему я отвлекаться не стану.

Кроме того, нужно, чтобы эта информация выполняла какие-то полезные задачи или производила что-то такое, что может выполнять полезные задачи, чтобы помогать организму выжить и дать плодовитое потомство с достаточным шансом на выживание.

В добавление ко всему прочему, организму нужны источники сырья (коль скоро ему надо производить собственные копии), способность избавляться от отходов и какой-то источник энергии [свободной энергии в понимании термодинамики]. Все эти условия необходимы, но ключевое среди них, безусловно, процесс точной репликации.

Здесь не место разъяснять все технические подробности менделевской генетики, однако я попытаюсь дать представление о поразительных результатах, которые может породить естественный отбор в долгосрочной перспективе. Подробное и весьма удобочитаемое изложение этой темы можно найти в первых главах недавней книги Ричарда Докинза «Слепой часовщик». Заглавие книги может озадачить. «Часовщик» явно отсылает к образу механика, к которому апеллировал Пейли, дабы объяснить происхождение воображаемых часов, найденных в поле. Но почему слепой? Лучше всего процитировать собственные слова Докинза:

> Вопреки очевидному единственным часовщиком природы являются слепые силы физики – хотя и приложенные очень особенным образом. Настоящий часовщик способен к предвидению: он разрабатывает шестеренки и пружины и продумывает их взаимное расположение, держа в уме будущую цель. Естественный отбор – слепой, бессознательный, автоматический процесс, открытый Дарвином и объяснивший нам существование и кажущуюся преднамеренной форму всех живых существ, – не держит в уме никакой цели. У него нет ни сознания, ни самосознания. Он не планирует будущего. Он не обладает проницательностью, не видит наперед, он вообще ничего не видит. Если и можно сказать, что в природе он играет роль часовщика, то часовщик этот – *слепой*[12].

Докинз дает прелестный пример на опровержение представления, будто естественный отбор не способен породить сложность, наблюдаемую в природе. Этот пример простой, но наглядный. Он рассматривает короткую фразу из «Гамлета»:

> METHINKS IT IS LIKE A WEASEL.
> ПО-МОЕМУ, ОНО СМАХИВАЕТ НА ХОРЬКА[13].

Вначале он подсчитывает, насколько огромна невероятность того, что кто-либо, случайно нажимая на клавиши (в каноническом варианте – обезьяна, но в его примере – его 11-месячная дочка или специальная компьютерная программа), сможет набрать именно это предложение, правильно расставив все буквы по местам. [Вероятность оказывается равной примерно 1 на 1040.] Он называет этот процесс «одноступенчатым отбором».

Затем он испытывает другой подход – «накапливающий». Компьютер выбирает случайную последовательность из 28 букв. Затем он несколько раз копирует ее, но с определенной вероятностью случайных ошибок при копировании. Затем он отбирает ту копию, которая ближе всего к искомому предложению, пусть и совсем чуть-чуть. Взяв эту чуть-чуть улучшенную версию, он повторяет процесс копирования (с мутациями) и снова отбирает. В книге Докинза приведены примеры некоторых промежуточных этапов. В одном из опытов через тридцать шагов получилось:

а через сорок три шага фраза стала совершенно правильной.

Сколько шагов понадобится, чтобы получить этот результат, – в некоторой мере дело случая. В других опытах требовалось шестьдесят четыре шага, сорок один шаг и т. д. Главное, что благодаря накапливающему отбору можно достичь искомого результата за относительно небольшое число шагов, тогда как одноступенчатый отбор занял бы целую вечность.

Этот пример явно слишком упрощенный, поэтому Докинз провел более сложный опыт, в котором компьютер создавал «деревья» (организмы) по определенным рекурсивным правилам (генам). Результаты слишком сложны, чтобы их тут приводить. Как говорит сам Докинз: «Ни моя биологическая интуиция, ни мой 20-летний опыт программиста, ни самые дерзкие из моих фантазий – ничто не подготовило меня к тому, что я увидел на экране».

Если вы сомневаетесь в могуществе естественного отбора, заклинаю вас спасением души – прочтите книгу Докинза. Думаю, для вас она станет откровением. Докинз приводит хороший довод, чтобы продемонстрировать, насколько далеко процесс эволюции может зайти в ходе того времени, которым он располагает. Он напоминает, что человек путем селекции создал огромное разнообразие пород собак – пекинесов, бульдогов и прочих – всего лишь за несколько тысяч лет. Здесь человек – влиятельный фактор среды, и именно его вкусовые пристрастия породили (с помощью селекции, а не «замысла») уродцев, которые пребывают с нами в качестве домашних собак. Притом на это потребовалось удивительно мало времени – в масштабе эволюционной шкалы, охватывающей сотни миллионов лет. Так что нам не стоит удивляться гораздо большему разнообразию живых существ, которое естественный отбор произвел за эти куда более длительные сроки.

Кстати, в книге Докинза имеется справедливая, но разгромная критика книги «Вероятность Бога» Хью Монтефиоре, епископа Бирмингемского. Я впервые познакомился с Хью, когда он был деканом Кейюс-колледжа в Кембридже, и я согласен с Докинзом в том, что книга Хью «представляет собой искреннюю и честную попытку уважаемого и образованного автора привести теологию природы в соответствие с новыми данными». Я также всей душой согласен с докинзовской критикой этой книги.

На этом месте мне следует остановиться и задать вопрос:

почему же столь многим людям так трудно принять идею естественного отбора? Отчасти трудность проистекает из того, что это процесс крайне медленный по нашим бытовым меркам, так что нам редко случается наблюдать его в действии. Вероятно, компьютерная игра, описанная у Докинза, поможет кое-кому понять мощь этого механизма, но не все увлекаются компьютерными играми. Еще одно затруднение представляет разительный контраст между высокоорганизованными и хитроумными результатами процесса – всеми живыми организмами вокруг нас – и случайностью, лежащей в его основе. Но этот контраст иллюзорен, поскольку сам процесс далеко не случаен – благодаря избирательному давлению среды. Подозреваю, что некоторым людям, кроме того, неприятна мысль, что у естественного отбора нет предвидения. Сам по себе процесс, в сущности, не знает, куда ему идти. Направление обеспечивает среда, и в долгосрочной перспективе его точные результаты, по большому счету, непредсказуемы. Однако организмы выглядят так, будто их спроектировали, – настолько удивительно эффективно они работают, – и потому человеческому уму трудно принять мысль, что для достижения этой цели не нужен проектировщик. Статистические аспекты этого процесса, огромное множество *возможных* организмов, из которых едва малая доля вообще когда-либо существовала в реальности, трудно себе представить. Но процесс явно работает. Все поводы для смятения и критики, перечисленные выше, при ближайшем рассмотрении оказываются ложными, при условии, что сам процесс понят верно. И мы располагаем примерами естественного отбора в действии – как из лабораторных, так и из полевых наблюдений, как на молекулярном уровне, так и на уровне организмов и популяций.

По моему мнению, существуют два справедливых критических замечания в адрес концепции естественного отбора. Первое состоит в том, что мы пока еще не можем на основании исходных посылок рассчитать *скорость* естественного отбора, разве только весьма приблизительно, хотя, возможно, эта задача станет легче, когда мы лучше разберемся в том, как развиваются организмы. В конце концов, довольно странно, что нас так волнует эволюция организмов (процесс, трудный для изучения, ведь он происходил в прошлом и по природе своей непредсказуем), в то время как мы всё еще не знаем точно, как они функционируют в современную эпоху. Эмбриологию изучать намного легче, чем эволюцию. Логичнее было бы вначале изучить достаточно подробно, как организмы развиваются и как они работают, и только затем задаваться вопросом, как они

эволюционировали. Но эволюция – настолько завораживающая тема, что мы не можем устоять перед искушением попытаться объяснить ее прямо сейчас, несмотря на то что наши познания в эмбриологии все еще далеко не полны.

Второе замечание гласит, что мы можем пока не знать всей механики, которая сложилась в ходе эволюции, чтобы сделать естественный отбор более эффективным. Нас могут еще поджидать сюрпризы в том, что касается уловок природы, призванных сделать эволюцию легче и быстрее. Один из примеров подобного механизма, вероятно, половое размножение, и, судя по всему, могут существовать и другие, еще не открытые. «Эгоистичная» ДНК – большие фрагменты ДНК в наших хромосомах, не несущие какой-либо внятной функции, – может оказаться компонентом еще одного такого механизма (см. с. 248). Вполне возможно, что эта «эгоистичная» ДНК играет важную роль в ускоренной эволюции некоторых сложных механизмов генного регулирования, значимых для высших организмов.

Но, если оставить в стороне эти оговорки, процесс естественного отбора могуч, гибок и имеет огромное значение. Поразительно, что в современном обществе так мало людей, понимающих его как следует. Можно принимать все доводы насчет эволюции, генов и естественного отбора, вместе с представлением, что гены – это единицы инструкции в сложной программе, которая не только формирует организм из оплодотворенной яйцеклетки, но и в значительной мере помогает управлять его дальнейшим поведением. И при этом можно оставаться в недоумении. Как, спросите вы, гены могут быть такими умными? Что такого способны делать гены, что обеспечивало бы сооружение всех этих чрезвычайно сложных и отлично управляемых органов у живых существ?

Чтобы ответить на этот вопрос, нужно вначале иметь представление о размерном уровне, который мы обсуждаем. Какого размера ген? В то время, когда я начинал заниматься биологией – в конце 1940-х, – у нас уже имелись кое-какие косвенные данные, указывавшие, что отдельный ген, вероятно, не больше очень крупной молекулы, то есть макромолекулы. Любопытно, что простой, содержательный довод, основанный на здравом смысле, тоже указывает в этом направлении.

Генетика учит, что, грубо говоря, половину наших генов мы получаем от матери, из яйцеклетки, а половину – от отца, из сперматозоида. А головка человеческого сперматозоида, которая содержит эти гены, очень мала. Отдельный сперматозоид слишком крохотный, чтобы увидеть его невооруженным глазом, хотя его и можно ясно рассмотреть в мощный микроскоп. Однако

в этом малом объеме каким-то образом помещается практически полный набор инструкций для построения целого человека (яйцеклетка обеспечивает дубликат). Обдумав математическую сторону, мы неизбежно приходим к выводу, что ген должен быть по бытовым меркам очень-очень маленьким, сравнимым по размеру с очень крупной молекулой вещества. Само по себе это не объясняет нам, как работает ген, но подсказывает, что имеет смысл сперва обратиться к химии макромолекул.

К тому времени уже было известно, что каждая химическая реакция внутри клетки катализируется определенным типом крупных молекул. Такие молекулы называются ферментами. Ферменты – рабочие механизмы живой клетки. Впервые их открыл в 1897 г. Эдуард Бюхнер, получивший за это Нобелевскую премию десять лет спустя. В ходе своих опытов он давил клетки дрожжей гидравлическим прессом и получал насыщенную смесь дрожжевых экстрактов. Его интересовало, смогут ли частицы живой клетки осуществлять какую-нибудь из клеточных химических реакций, потому что в те времена большинство исследователей считало, что для проведения таких реакций клетка должна быть целой. Так как ему было нужно законсервировать экстракт, он использовал ту же стратегию, что и повар на кухне: добавил побольше сахара. К его удивлению, экстракт вызвал брожение сахарного сиропа! Так были открыты ферменты, или энзимы (слово «энзим» означает «в дрожжах»)[14]. Вскоре обнаружили, что ферменты можно получить из множества других типов клеток, включая человеческие, и что в каждой клетке содержится великое множество разных видов ферментов. Даже простая бактериальная клетка может содержать более тысячи разных типов ферментов, и молекул каждого типа бывают сотни и тысячи.

В благоприятных условиях можно выделить определенный фермент, очистив от примеси всех остальных, и изучить его действие изолированно, в растворе. Подобные исследования показали, что каждый фермент весьма специфичен и катализирует только одну определенную химическую реакцию или, в лучшем случае, несколько близких реакций. Без данного конкретного фермента химическая реакция в условиях умеренной температуры и кислотности, обычно свойственных живой клетке, проходит очень-очень медленно. Добавьте фермент, и реакция пойдет нормальным темпом. Если вы как следует разболтаете в воде крахмал, мало что произойдет. Плюньте туда, и фермент амилаза в вашей слюне начнет расщеплять крахмал на сахара.

Следующим крупным открытием стало то, что все исследованные ферменты оказались макромолекулами и все они

принадлежали к одному и тому же семейству макромолекул – к белкам. Ключевое открытие сделал в 1926 г. однорукий американский химик Джеймс Самнер. Нелегко заниматься химическими опытами с одной рукой (другую он потерял в юности из-за несчастного случая на охоте), но Самнер, обладая решительным характером, задался целью доказать, что ферменты – белки. Ему удалось показать, что один конкретный фермент – уреаза – является белком, и получить его кристаллы, однако его выводы поначалу не получили поддержки. Напротив, группа немецких исследователей горячо оспаривала эту идею, к досаде Самнера, но в итоге оказалось, что он был прав. В 1946 г. за свое открытие он получил Нобелевскую премию по химии (совместно с двумя другими учеными). И хотя недавно обнаружилось несколько важных исключений из этого правила, идея, что ферменты – это почти всегда белки, все еще верна.

Белки, таким образом, представляют собой семейство хитроумно устроенных и разнообразных молекул. Едва ознакомившись с ними, я осознал, что одна из ключевых проблем – объяснить, как они синтезируются. Существовало и третье важное умозаключение, хотя в 1940-е гг. оно было настолько ново, что не все были готовы его принять. К нему пришли Джордж Бидл и Эд Тейтем. (Они тоже получат Нобелевскую премию в 1958 г. за свое открытие.) Работая с хлебной плесенью *Neurospora*, они обнаружили, что у каждой мутантной формы, исследованной ими, как будто не хватало всего лишь одного фермента. Они сформулировали знаменитый принцип: «один ген – один фермент».

Таким образом, общий план устройства живых организмов представлялся практически очевидным. Каждый ген задает определенный белок. Одни из этих белков используются для образования тканей или передачи сигналов, тогда как многие другие служат катализаторами, определяющими, какие химические реакции должны или не должны происходить в каждой клетке. Почти любая клетка нашего тела содержит полный набор генов, и эта химическая программа задает каждой клетке характер обмена веществ, роста и взаимодействия с соседними клетками. Вооруженный всеми этими новыми (лично для меня) знаниями, я быстро сообразил, в чем главные вопросы. Из чего состоят гены? Как именно они воспроизводятся? И как они управляют синтезом белков или хотя бы влияют на него?

На тот момент уже было известно, что гены в клетке располагаются в основном в хромосомах и что хромосомы, вероятно, состоят из нуклеопротеина, то есть комбинации белка и ДНК, в которую, возможно, входит и доля РНК. В начале

сороковых ошибочно полагали, что молекулы ДНК небольшие и – что было совсем уж ошибочно – простые. Феб Левин, ведущий специалист по нуклеиновым кислотам в тридцатые годы, предполагал, что у них регулярная повторяющаяся структура [т. н. тетрануклеотидная гипотеза]. Это оставляло мало места для мысли, что они могут быть прямыми носителями генетической информации. Ученые не сомневались, что, коль скоро у генов такие поразительные свойства, они должны состоять из белков, поскольку поразительные возможности белков как класса молекул уже были известны. Возможно, ДНК несла какую-то вспомогательную функцию, например, служила фундаментом для более сложных белков.

Было также известно, что каждый белок – полимер, то есть представляет собой длинную цепочку, называемую полипептидной цепью. Она образуется путем связывания – концом к концу – небольших органических молекул, которые называются мономерами, потому что они служат составными частями полимера. В гомополимере, таком как нейлон, все мономеры обычно одинаковы. Но белки не так просты. Каждый белок – гетерополимер, цепочки которого образованы набором нескольких различающихся молекул меньшего размера, в данном случае – аминокислот. Как суммарный итог, каждая полипептидная цепь с химической точки зрения обладает идеально правильным остовом, к которому через регулярные промежутки прикрепляются малые боковые цепочки. Считалось, что существует около двадцати возможных вариантов боковых цепочек (точное количество на тот момент было неизвестно). Аминокислоты, то есть мономеры, подобны литерам в типографском наборе. Основание каждой литеры из набора всегда одинаково, так что его можно вставить в желобки печатной формы, но верхняя сторона каждой литеры различна, чтобы с нее можно было напечатать ту или иную букву. Каждый белок состоит из уникального числа аминокислот, обычно из нескольких сотен, так что любой белок можно представить себе в грубом приближении как абзац текста, написанного на особом языке, в котором имеется около двадцати химических «букв». Тогда еще не знали достоверно того, что установлено в наши дни, – что для синтеза каждого белка «буквы» должны располагаться в определенном порядке (как, разумеется, и буквы в тексте). Немного позже это доказал биохимик Фред Сэнгер, но догадаться об этом было достаточно легко и так.

Разумеется, в нашем языке каждый абзац на самом деле – одна длинная цепочка букв. Для удобства мы разбиваем его на строки, записанные друг под другом, но это имеет

второстепенное значение, поскольку смысл текста не зависит от того, длинные строки или короткие, мало их или много, при условии, что мы не обрываем их на полуслове[15]. О белках же было известно, что они ведут себя совершенно по-другому. Хотя полипептидный остов имеет регулярную химическую структуру, в нем есть гибкие звенья, так что теоретически это допускает множество разнообразных трехмерных форм. Однако у каждого белка как будто была своя определенная форма, и во многих случаях об этой форме было известно, что она довольно компактна (такая структура называется глобулярной), а не вытянута в длину (фибриллярная структура). Были получены кристаллы ряда белков, а для этих кристаллов – развернутые картины дифракции в рентгеновских лучах, указывавшей на то, что трехмерная структура каждой молекулы данного белка была одинаковой (или почти одинаковой). Более того, многие белки, если их на короткое время нагреть до точки кипения воды или даже ниже этой температуры, денатурировались, как если бы они раскручивались и их трехмерная структура частично разрушалась. В таком случае денатурированный белок, как правило, терял свою каталитическую или иную функцию, и это давало немалые основания предполагать, что функция подобного белка *зависит от его точной пространственной конфигурации*.

А теперь можно перейти к непостижимой тайне, с которой, казалось, мы столкнулись. Если гены состоят из белка, то, по-видимому, каждый ген должен иметь особую трехмерную, достаточно компактную структуру. Далее, жизненно важное свойство гена – способность точно копироваться из поколения в поколение, лишь изредка допуская ошибки. Мы пытались понять природу этого копировального механизма. Очевидный метод копирования чего-либо – изготовление комплементарной структуры, формы, в которой затем отливается следующая комплементарная структура, и таким образом получается точная копия оригинала. Ведь именно так, в общем, делают копии скульптур. Но тогда вставал вопрос: таким способом нетрудно скопировать *наружную* поверхность трехмерной структуры, но как вообще возможно скопировать то, что *внутри*? Весь процесс представлялся настолько загадочным, что никто даже не знал, с какой стороны к нему подойти.

Разумеется, теперь мы знаем ответ, и все выглядит настолько самоочевидным, что в наши дни никто уже не помнит, насколько головоломной эта проблема казалась тогда. На тот случай, если вы *не знаете* ответа на вопрос, я предлагаю вам остановиться на мгновение и подумать, как можно на него ответить. На данном этапе вам не нужно утруждать себя тонкостями химии. Важен сам

принцип идеи. Загадку лишь осложняло то, что многие свойства белков и генов, обозначенные выше, не были точно доказаны. Все они представлялись правдоподобными, а многие – даже весьма вероятными, но, как всегда происходит на передовых фронтах науки, ученых постоянно грызло сомнение, не могут ли одно или несколько из этих предположений оказаться ужасной ошибкой. В науке линия фронта чаще всего скрыта в тумане.

Так каков же ответ? Любопытным образом я додумался до верного решения еще до того, как мы с Джимом Уотсоном открыли двойную спиральную структуру ДНК. Основная мысль (не то чтобы совсем новая) заключалась в следующем: гену нужно всего-навсего расположить аминокислоты белка в правильной *последовательности*. Как только синтезируется нужная полипептидная цепь, со всеми боковыми цепочками в нужном порядке, белок, следуя законам химии, *самостоятельно свернется нужным образом в уникальную трехмерную структуру*. (Точная трехмерная структура каждого конкретного белка пока оставалась невыясненной.) Это смелое допущение переводило вопрос из трехмерного пространства в одномерное, и исходная проблема в основном снималась.

Конечно, самого вопроса это допущение не разрешало. Оно просто превращало его из непосильного в посильный. Потому что все еще оставался вопрос, как сделать точную копию с одномерной последовательности. Чтобы подступиться к нему, нужно вернуться к тому, что в ту пору было известно о ДНК.

К концу сороковых наши знания о ДНК углубились в нескольких существенных отношениях. Было установлено, что молекулы ДНК все же не так уж коротки. Их точная длина оставалась неясной. Теперь мы знаем, что они казались короткими потому, что, хотя это и длинные молекулы (длинные в прямом смысле, как веревка), они легко разрываются, когда их извлекают из клетки и помещают в пробирку. Достаточно перемешать раствор ДНК, чтобы длинные молекулы распались. Их химическая природа теперь была известна лучше, и более того, тетрануклеотидная гипотеза приказала долго жить – ее похоронили великолепные исследования химика из Колумбийского университета, австрийского эмигранта Эрвина Чаргаффа. Было известно, что ДНК – тоже полимер, но с совсем другим остовом и всего четырьмя «буквами алфавита» вместо двадцати. Чаргафф показал, что ДНК разного происхождения содержит совершенно разные количества этих четырех оснований (как их назвали). Возможно, ДНК была не такой уж убогой молекулой. Она теоретически могла быть достаточно длинной и разнообразной, чтобы нести генетическую информацию.

Еще до того как я уволился из Адмиралтейства, появились кое-какие довольно неожиданные данные, указывающие, что разгадка связана с ДНК. В 1944 г. Эвери, Маклеод и Маккарти – команда исследователей Рокфеллеровского института в Нью-Йорке – опубликовали статью, в которой утверждалось, что «трансформирующий фактор» пневмококка состоит из чистой ДНК.

«Трансформирующим фактором» было вещество, полученное из штамма бактерий с гладкой оболочкой. Добавленный к родственному штамму, у которого не было такой оболочки, он «трансформировал» его, и некоторые из бактерий-реципиентов тоже приобретали гладкую оболочку. Что еще важнее, у всех потомков таких клеток была одинаковая гладкая оболочка. В статье авторы были осторожны по части интерпретации результатов, но в письме брату, ныне знаменитом, Эвери высказался более откровенно. «Что-то вроде вируса – может быть, и ген», – написал он.

Этот вывод научная общественность приняла не сразу. Авторитетный биохимик Альфред Мирский, тоже сотрудник Рокфеллеровского института, был убежден, что трансформация вызывалась какой-то примесью загрязнения в ДНК. Позднее более тщательные исследования Роллина Хотчкисса в том же Рокфеллеровском институте показали, что это маловероятно. Скептики возражали, что данные Эвери, Маклеода и Маккарти неубедительны, поскольку трансформируется только один признак. Хотчкисс продемонстрировал возможность трансформации еще одного признака. То, что подобные трансформации часто оказывались неустойчивыми, трудными для осуществления и затрагивали меньшинство клеток, не способствовало победе. Другое возражение заключалось в том, что явление было доказано только для данных бактерий. Хуже того, тогда еще не было доказано наличие генов у каких бы то ни было бактерий; правда, в скором времени гены бактерий будут открыты Джошуа Ледербергом и Эдом Тейтемом. Короче говоря, существовало опасение, что трансформация – единичный курьез и не имеет отношения к высшим организмам. Эта точка зрения была не совсем безосновательна. Единичное изолированное свидетельство, сколь угодно впечатляющее, всегда оставляет место для сомнений. Убедительным может быть только схождение нескольких различных рядов данных.

Иногда утверждают, будто работу Эвери и его коллег не признали и оставили без внимания. Естественно, их выводы вызвали пестрый спектр реакций, но трудно сказать, что они остались никому не известными. Например, высокочтимая и

довольно консервативная организация – Лондонское королевское общество – наградила Эвери в 1945 г. медалью Копли, сославшись именно на его работу о трансформирующем факторе. Хотел бы я знать, кто выписывал для них цитату!

И все же, даже если оставить в стороне все возражения и оговорки, тот факт, что трансформирующий фактор состоял из одной ДНК, сам по себе не доказывал, что только ДНК служит наследственным материалом у пневмококка. Можно было выдвинуть вполне логичное утверждение, что ген состоит и из ДНК, и из белка, что каждый компонент несет свою долю наследственной информации и что по чистой случайности измененная ДНК-составляющая оказалась носителем информации, изменяющей полисахаридную оболочку. Возможно, при другом эксперименте нашелся бы белок, тоже способный дать наследуемые изменения оболочки или других признаков клетки.

Как бы ни интерпретировать данные, благодаря этому эксперименту и накопившимся знаниям о химической природе ДНК появилась возможность допустить, что только из ДНК гены и состоят. Между тем основной сферой интересов команды в Кавендишской лаборатории оставалась трехмерная структура белков, таких как гемоглобин и миоглобин.

4. Раскачивая лодку

Вернемся к моей биографии. Я все еще не мог связаться с Максом Перуцем. Как-то в конце сороковых я возвращался в Кембридж из лондонской поездки, договорившись о встрече с Перуцем в лаборатории физики, где он работал. Дорога поездом из Лондона была ничем не примечательна. Я смотрел, как мимо меня проплывают деревни, но мысли мои витали в другой области – их предметом был в основном грядущий визит в Кавендишскую лабораторию. Для британского физика Кавендишская лаборатория обладала особым ореолом престижа. Она получила название в честь Генри Кавендиша, физика XVIII столетия – отшельника и гениального экспериментатора. Первым ее профессором стал шотландский физик-теоретик Джеймс Кларк Максвелл (тот самый, которого уравнения). Пока лаборатория достраивалась, он проводил опыты у себя дома на кухне, а жена помогала ему поднимать температуру в помещении, кипятя воду в тазах.

Именно в Кавендишской лаборатории Дж. Дж. Томпсон «открыл» электрон, измерив его массу и заряд. Томпсон был любопытным примером экспериментатора, столь неловкого, что его коллеги старались не подпускать его к его собственным приборам, опасаясь, что он их сломает. Там начинал свою научную карьеру Эрнест Резерфорд, только что переехав из Новой Зеландии; впоследствии он сменит Томпсона на должности руководителя Кавендишской лаборатории. Под его руководством Кокрофт и Уолтон впервые «расщепили атом», то есть впервые осуществили распад атома в искусственных условиях. Там все еще стоял их подлинный ускоритель. А в начале тридцатых Джеймс Чедвик (с которым я познакомился позже, когда он возглавлял Кейус-колледж) за короткий срок в несколько недель открыл нейтрон. В те времена Кавендишская лаборатория находилась на передовых фронтах фундаментальных исследований в физике.

Директором лаборатории в то время был сэр Лоренс Брэгг (для близких друзей – Вилли[16]), сформулировавший закон Брэгга для рентгеновской дифракции. Он стал самым молодым нобелевским лауреатом в истории – ему было лишь двадцать пять, когда он разделил Нобелевскую премию со своим отцом, сэром Уильямом Брэггом. Неудивительно, что я испытывал благоговейный трепет перед прославленным на весь мир учреждением и был взбудоражен предстоящим визитом.

На вокзале я решил взять такси. Управившись с багажом, я

откинулся на сиденье и сказал: «Мне в Кавендишскую лабораторию».

Шофер оглянулся на меня через плечо. «А где это?» – спросил он.

Я осознал – уже в который раз, – что не все столь глубоко интересуются фундаментальной наукой, как я. Порывшись в бумагах, я отыскал адрес.

«Это на Фри-Скул-лейн, – сказал я, – а где эта улица, не знаю».

«Возле Маркет-сквер», – ответил таксист, и мы тронулись.

Макс Перуц, к которому я ехал, по происхождению был австрийцем. Свое первое образование, химическое, он получил в Венском университете. Он собирался поехать в Кембридж, надеясь поработать у Гоуленда Хопкинса, основоположника кембриджской школы биохимии. Перуц попросил Германа Марка, специалиста по полимерам, ненадолго приехавшего в Кембридж, устроить для него встречу. Вместо этого Марк случайно наткнулся на Дж. Д. Бернала, известного в кругу друзей как Премудрый, потому что казалось, будто он знает всё на свете. Бернал сказал, что будет рад взять Перуца к себе на работу. Так Макс занялся кристаллографией. Все это происходило еще до Второй мировой войны.

На момент моего визита Перуц под довольно условным руководством Брэгга работал с трехмерными структурами белков. Как я уже объяснял в предыдущей главе, белки принадлежат к одному из главнейших семейств биологических макромолекул. Действие каждого белка зависит от его точной трехмерной структуры. Следовательно, задача первостепенной важности – обнаружить такие структуры экспериментально. На тот момент самая крупная органическая молекула, трехмерную структуру которой удалось определить с помощью рентгеновской дифракции, была на два порядка меньше, чем типичная белковая. Определение трехмерной структуры белка казалось большинству специалистов по кристаллографии невозможным либо, в лучшем случае, делом отдаленного будущего. Бернал с самого начала пылал энтузиазмом на этот счет, но по тем временам он был фантазером. Однако эта проблема весьма привлекала и упрямого Брэгга, поскольку бросала вызов. Брэгг, чья научная деятельность началась с определения простейшей структуры кристалла хлорида натрия (обычной поваренной соли), надеялся, что венцом его достижений станет разгадка структуры одной из *крупнейших* возможных молекул.

Еще перед войной Бернал начал программу исследований рентгеновской дифракции белковых кристаллов. Как-то он

наблюдал оптические свойства кристалла белка с помощью обычного микроскопа (вернее, не совсем обычного, а поляризационного). Кристалл находился на открытом предметном стекле вместе с каплей своего маточного раствора (раствора, в котором выращивали белковые кристаллы). Постепенно вода из раствора испарялась, так что в конце концов он высох. Когда это случилось, Бернал увидел, что его оптические свойства испортились – высохший, утративший форму кристалл проводил свет более беспорядочно. Бернал тут же сообразил, что необходимо держать белковые кристаллы влажными, и поместил кристалл в маленькую кварцевую трубочку, запечатанную специальным воском с обоих концов. К счастью, кварц создавал мало помех для наблюдения дифракции рентгеновских лучей на кристалле. Все предыдущие попытки получить фотоснимки рентгеновской дифракции на белковых кристаллах давали лишь расплывчатые кляксы на фотопластинке, потому что кристаллы успевали высохнуть на воздухе. К огромному восторгу всей лаборатории, влажный кристалл дал множество красиво расположенных пятнышек. Изучение структуры белков сделало первый решающий шаг вперед.

Перед тем как я впервые наведался к Максу Перуцу в Кавендишскую лабораторию, я прочел две его последних статьи, опубликованных в сборнике «Труды Королевского общества» (*Proceedings of the Royal Society*), – о его опытах с рентгеновской дифракцией на кристаллах одной из разновидностей гемоглобина. Гемоглобин – это белок, который переносит кислород в нашей крови и придает цвет красным кровяным тельцам, однако тот, который изучал Перуц, принадлежал лошади, поскольку конский гемоглобин образует такие кристаллы, которые особенно удобны для исследования рентгеновской дифракции. Ныне известно, что каждая молекула гемоглобина состоит из четырех сходных субъединиц, в каждой из которых более 2500 атомов, соединенных в четкую трехмерную структуру.

Поскольку рентгеновские лучи нельзя просто так сфокусировать, невозможно и получить рентгеновские снимки так, как мы получаем обычные снимки, собирая видимый свет с помощью линзы, или изображение на электронном микроскопе, фокусируя электроны. Однако можно подобрать такую длину волны рентгеновского излучения, которая примерно равна расстоянию между ближайшими атомами в органической молекуле. Поэтому характер рассеяния рентгеновских лучей молекулами может при благоприятных условиях дать исследователю достаточно информации, чтобы определить

положение всех атомов в этой молекуле. Точнее, такая картинка показывает плотность электронов, окружающих каждый атом, которые, обладая очень малой массой, рассеивают рентгеновское излучение сильнее, чем более тяжелое атомное ядро. Кристалл необходим потому, что излучение, рассеиваемое одиночной молекулой, будет слишком слабым. Если попытаться обойти эту трудность с помощью длительной экспозиции, большая доза радиации вызовет слишком большое разрушение молекулы – она просто изжарится до того, как сможет рассеять достаточно излучения, чтобы его можно было наблюдать.

В те времена рентгеновские лучи фиксировались на специальную фотопленку, которую затем проявляли по сути так же, как проявляют обычные фотонегативы. В наше время их улавливают и измеряют с помощью счетчиков. Специальная камера вращала кристалл в рентгеновском луче, а с ним и фотопленку, чтобы фиксировать дифракцию по частям.

Хотя я, вероятно, проходил это в студенчестве, когда учился на физика, к тому времени я уже многое забыл и имел лишь приблизительное представление о том, чем занимается Перуц. Я узнал, что кристаллы белков обычно содержат много воды, скрытой в промежутках между крупной молекулой и ее соседками. В сухих условиях кристалл может съежиться, потому что молекулы белка упаковываются плотнее, и как раз этапы его сжимания изучал Перуц. Если сухость была *слишком* высока, расположение молекул нарушалось, так как громоздкие молекулы тщетно стремились сблизиться друг с другом максимально. Элегантный узор рентгеновской дифракции из множества отчетливых точек деградировал до нескольких туманных пятен на пленке. При дифракции *правильные* трехмерные структуры дают целую серию дискретных пятнышек, как еще много лет назад показал Брэгг.

Мне также была известна главная проблема рентгеновской кристаллографии. Даже если бы было возможно измерить интенсивность всего множества пятнышек (по тем временам неподъемная задача) и даже если бы атомы кристалла располагались настолько правильно, что пятнышки могли бы отобразить даже мелкие детали его строения, математические расчеты ясно показывали, что пятнышки могут дать только половину информации о трехмерной структуре. [Выражаясь технически, пятнышки показывали интенсивность всего множества Фурье-компонентов, но не их фазы.] Если бы каким-то чудом удалось определить положение каждого атома, то стало бы возможным (пусть и чрезвычайно трудоемким в те дни) точно рассчитать картину рентгеновской дифракции, а также вычислить

недостающие сведения о фазах. Но мы располагали только пятнышками, и теория предсказывала, что одну и ту же картину могут дать самые многообразные возможные варианты распределения электронной плотности. Было нелегко установить, какой из этих вариантов верен.

В последние годы было продемонстрировано – главным образом в работах Джерома Карле и Херберта Хауптмана, – как выполнить эту задачу для малых молекул, внеся в расчеты различные естественные ограничения. За эти работы они получили Нобелевскую премию по химии 1985 г. Но даже в наше время подобные методы сами по себе не годятся для крупных молекул большинства белков.

Поэтому неудивительно, что на конец 1940-х Перуц далеко не продвинулся. Я внимательно выслушал, как он рассказывает о своей работе, и даже отважился на несколько замечаний. Благодаря этому, вероятно, я сумел показаться ему более восприимчивым и способным схватывать на лету, чем был на самом деле. Во всяком случае, я произвел на Перуца достаточное впечатление, чтобы он одобрил мое намерение работать с ним, при условии, что Совет выдаст мне финансирование.

В 1949 г. мы с Одилией поженились. Впервые мы познакомились в войну, когда она служила офицером на флоте (точнее, во WREN – женской вспомогательной службе ВМС, аналоге американской WAVES)[17]. Под конец войны она работала в штаб-квартире Адмиралтейства в Уайтхолле (улица в Лондоне, где располагаются основные правительственные организации), переводя перехваченные немецкие документы. После войны она продолжила художественное образование в Школе искусств св. Мартина на Черинг-кросс, неподалеку от Уайтхолла. Я тоже тогда работал в Уайтхолле, в службе морской разведки, так что нам было нетрудно видеться. В 1947 г. мы с Дорин развелись. Одилия перешла в Королевский колледж искусств учиться на модельера, но после первого курса решила оставить учебу и выйти замуж.

Медовый месяц мы провели в Италии. Лишь после возвращения я узнал, что в наше отсутствие в Кембридже проходил Первый международный конгресс по биохимии. В то время научных конференций было куда меньше, чем теперь. Как начинающий исследователь, все еще, можно сказать, любитель, я даже не особо подозревал об их существовании. Полагаю, в подсознании у меня гнездилось убеждение, что наука – занятие для джентльменов (пускай и обедневших). Как ни трудно в это поверить, я не представлял себе, что для многих это поле конкурентной борьбы.

Перуцы на тот момент проживали в тесной меблированной

квартирке, очень удобно расположенной – вблизи центра Кембриджа, всего в нескольких минутах ходьбы от Кавендишской лаборатории. Теперь они собирались переехать в пригородный дом, чтобы жить просторнее, и предложили нам свою квартиру. Мы обрадовались этому предложению и въехали в «Зеленую дверь» – так называлась квартира, состоявшая из двух с половиной комнат и кухоньки, в верхнем этаже бывшего дома священника при церкви св. Клемента на Бридж-стрит, между началом Португал-плейс и Томпсонс-лейн. Хозяин, державший табачную лавку, вместе со своей женой занимал главную часть дома, а мы – чердак. Собственно зеленая дверь находилась на первом этаже, с заднего крыльца, и вела на узкую лестницу, поднимавшуюся наверх к нашим комнатам. Уборная и раковина находились на площадке в середине лестницы, а ванна, накрытая откидной доской, была втиснута в кухню. Тому, кто хотел принять ванну, зачастую приходилось переставлять разношерстное собрание кастрюль и тарелок. Одна комната служила гостиной, вторая – спальней, а в самой маленькой комнатке спал мой сын Майкл.

Мы с Одилией неторопливо завтракали у чердачного окошка в нашей тесной гостиной, глядя оттуда на кладбище, Бридж-стрит и дальше, до часовни колледжа св. Иоанна. В те годы машин было гораздо меньше, зато велосипедов много. Порой вечерами мы слышали, как на дереве у колледжа ухает сова. Доход у нас был маленький, но, по счастью, и квартирная плата была совсем низкой, при том что квартира сдавалась с мебелью. Хозяин принес глубокие извинения, когда ему пришлось поднять плату с тридцати шиллингов в неделю до тридцати шиллингов и шести пенсов. Одилия наслаждалась новообретенным досугом, читала французские романы у газового нагревателя и ходила вольнослушательницей на лекции по французской литературе, тогда как я погрузился в романтику настоящего научного исследования и восторг перед новой темой.

Первое, что мне пришлось сделать, – выучиться рентгеновской кристаллографии, как теории, так и практике. Перуц посоветовал мне учебники, и меня познакомили с азами выращивания кристаллов и съемки в рентгеновских лучах. Простой обзор составляющих рисунка рентгеновской дифракции, как правило, не только достаточно непосредственно выявлял физические параметры элементарной ячейки (повторяющегося элемента пространственной организации), но также давал некоторые сведения о ее симметрии. Поскольку биологические молекулы часто обладают хиральностью – их зеркальные отображения не встречаются в живых организмах, – то некоторые

элементы симметрии [инверсия по центру, зеркальное отражение и соответствующие плоскости скольжения] невозможны в белковых кристаллах. Это ограничение резко сокращает возможный набор комбинаций симметрии, или, как их называют, пространственных групп.

Имеется также известное ограничение на оси вращения. Например, рисунок обоев может обладать симметрией второго порядка – он выглядит точно так же, если повернуть его на 180 градусов, – или третьего, четвертого либо шестого. Все остальные оси вращения невозможны, включая ось симметрии пятого порядка. Это ограничение верно для любого протяженного рисунка с двумерной симметрией (плоскостной группы), а следовательно, и для протяженной трехмерной симметрии (пространственной группы). Разумеется, *одиночный* объект может обладать симметрией пятого порядка. Правильные додекаэдр и икосаэдр, обладающие осями симметрии пятого порядка, были известны еще древним грекам, но что дозволено в точечной группе (у которой нет измерений), невозможно в плоскостной группе (у которой два измерения) и тем более в пространственной (с тремя измерениями). В мусульманском искусстве, где вера запрещает изображать людей и животных (так как Пророк был настроен резко против язычества), по этой причине часто преобладают геометрические орнаменты. Порой можно наблюдать, как художник пробует там и сям экспериментировать с симметрией пятого порядка, но ему никогда не удается создать на ее основе повторяющийся узор. Как оказалось, белковые оболочки многих мелких «сферических» вирусов (например полиомиелита) обладают симметрией пятого порядка, но это совсем другая история.

Теория рентгеновской дифракции на кристаллах проста – настолько, что большинство современных физиков считают ее довольно скучной. Хотя в ней необходимо владение алгебраическими расчетами, я вскоре обнаружил, что могу решить многие математические проблемы благодаря комбинации картинок и логики, не продираясь предварительно сквозь математику.

Несколько лет спустя, когда к нам в Кавендишскую лабораторию пришел Джим Уотсон, я использовал кое-что из этих визуальных методов с более глубоким привлечением математики, чтобы обучить его основам рентгеновской дифракции. Я даже собирался написать по этой теме небольшое учебное пособие, под заголовком «Преобразования Фурье для орнитологов» (Джим стал биологом потому, что с детства любил наблюдать за птицами), но меня в ту пору слишком многое отвлекало, и книга так и не была

написана.

Тогда не было общедоступных учебников в этой области. В литературе того времени применялся поэтапный метод, основанный преимущественно на законе Брэгга и последующих разработках темы. Для таких, как я, это лишь затрудняло работу и безусловно делало ее более занудной, поскольку простейший метод часто вызывает у ученика вопросы на более глубоком уровне, и подобная неудовлетворенность может помешать обучению. Зачастую лучше, по крайней мере для талантливых учеников, перейти сразу к более сложной работе и попытаться преодолеть более влиятельный педантизм, одновременно пытаясь проникнуть в суть того, что происходит. В моем случае выбора не было, кроме как обучиться рентгеновской дифракции самостоятельно. Это оказалось полезным, поскольку я приобрел достаточно глубокое и близкое знакомство с предметом. Более того, поскольку Перуц изучал стадии усыхания кристалла, состоящего из крупных молекул, я выучился работать с дифракцией на *отдельных* молекулах и только потом собирать их в правильную кристаллическую решетку, вместо того чтобы следовать более традиционному методу и начинать с решетки. Впоследствии этот навык оказался для меня ценным.

Вооруженный этим новым знанием, я перечел статьи Перуца и провел некоторое время в размышлениях над тем, как разрешить загадку структуры белков. Перуц спекулятивно предполагал, что форма молекулы чем-то напоминает дамскую шляпную картонку старых времен, и в своей первой статье нарисовал такую схему. (Кстати, схемы моделей часто бывает трудно нарисовать как следует, поскольку, если не проявлять дисциплинированности, они выражают больше, чем запланировано.) По ряду причин я полагал, что модель «шляпной картонки» неправдоподобна, и попытался добыть свидетельства в пользу других возможных форм.

Напомню, что конкретные данные о дифракции сами по себе не говорят нам ничего о форме, но любая гипотетическая форма может быть использована для расчетов дифракции. Форма влияет лишь на те немногие отражения рентгеновских лучей, которые соответствуют общей структуре кристалла. Их интенсивность зависит от контраста между высокой электронной плотностью белка и низкой электронной плотностью воды (в действительности раствора солей) в промежутках между молекулами. Даже если бы можно было получить изображение электронной плотности в этом низком разрешении, оно не показало бы непосредственно форму отдельной молекулы, поскольку молекулы белков то тут, то там тесно сближаются.

Нельзя различить, где заканчивается одна молекула и начинается другая. К счастью, Перуц изучал ряд сходных структур упаковки – несколько стадий усыхания, – и при допущении, что молекулы белка достаточно стабильны и просто упакованы немного иначе на разных стадиях, можно было сузить круг возможных форм.

Я добился некоторых успехов в решении главной задачи, но потом застрял. Тем временем Брэгг независимо от меня задумался над ней. В то время как я увяз, он делал стремительные успехи. Он сделал смелое допущение, что форму можно в грубом приближении свести к эллипсоиду – простейшему типу искаженной сферы. Затем он обратился к тем немногим сведениям, которыми мы располагали, о кристаллах гемоглобина других видов животных, предположив, что молекулы всех типов гемоглобина, вероятно, примерно одинаковы по форме. Более того, его не обескураживало, если данные не соответствовали его модели *в точности*, поскольку молекула вряд ли представляла собой *точный* эллипсоид. Иными словами, он делал смелые, упрощающие допущения, обращался к максимально широкому спектру данных и, в отличие от меня, относился критически, но не педантично, к соответствию между моделью и экспериментальными фактами. Он додумался до формы, которая в итоге оказалась неплохим приближением реальной формы молекулы, и они с Перуцем опубликовали об этом статью. Результат не имел первостепенного научного значения – хотя бы потому, что метод был косвенным, – и нуждался в подтверждении более прямыми методами, но для меня этот пример стал откровением, как надо проводить научное исследование и, что еще важнее, как этого делать *не надо*.

По мере ознакомления с основной проблемой я стал тревожиться о том, как же ее возможно разрешить. Как я уже говорил, рентгенограммы содержали только половину необходимой информации, причем было известно, что часть из нее, по-видимому, лишняя. Существовал ли какой-то системный метод, позволяющий ее использовать? Как выяснилось, существовал. За несколько лет до того специалист по кристаллографии Линдо Паттерсон продемонстрировал, что экспериментальные данные можно использовать для создания карты плотности, которая теперь называется картой Паттерсона [Все амплитуды компонентов Фурье возводятся в квадрат и все фазы обнуляются.]

Что означала эта карта плотности? Паттерсон продемонстрировал, что она отражает все возможные интервалы *между максимумами* на карте реальной электронной плотности, все в суперпозиции, так что, если на карте реальной плотности

часто присутствует высокая плотность на расстоянии в 10 ангстрем в определенном направлении, то на карте Паттерсона в соответствующем направлении будет пик на расстоянии в 10 ангстрем от начала координат. (Ангстрем – единица измерения, которая равняется одной миллиардной доле метра.) Выражаясь математически, получится трехмерная карта автокорреляционной функции электронной плотности. Для кристаллической ячейки из совсем небольшого количества атомов, если использовать рентгеновскую дифракцию в высоком разрешении, порой можно расшифровать такую карту всех возможных межатомных расстояний и получить реальную карту расположения атомов. Увы, в белках атомов слишком много, а разрешение было слишком низким, так что дело было практически безнадежным. И все же выделяющиеся закономерности на карте Паттерсона могли указывать на общие особенности расположения атомов, и более того, Перуц предсказывал, что белковая молекула при укладке дает «стержни» электронной плотности, уложенные в определенном направлении, поскольку наблюдал «стержни» в соответствующем направлении на карте Паттерсона. Как выяснилось впоследствии, «стержни» в реальности оказались не такими высокими, как он представлял себе (на тот момент он располагал только относительной интенсивностью пятнышек на рентгенограмме, но не их абсолютным значением), так что укладка белка была не так проста, как он предполагал.

Его расчеты карт Паттерсона для кристаллов конского гемоглобина были сложной и трудоемкой работой, поскольку в те времена методы – как обработки данных рентгеновских снимков, так и расчетов преобразований Фурье – были по современным меркам до крайности примитивны. Требовалось выращивать много кристаллов (так как каждый из них мог вынести лишь определенную дозу рентгеновских лучей, а потом разрушался), делать много рентгенограмм, заниматься их перекрестной калибровкой, измерять «на глазок» и вносить систематические поправки. Расчеты проводились не на компьютере в нынешнем смысле слова (он появится позже), а на табуляторах IBM с перфокартами. Они отнимали у ассистентов до трех месяцев и были очень трудоемкими. Затем все полученные данные следовало нанести на карту и вычертить контуры, пока в конце концов не получалась стопка прозрачных листов, отображавших отдельные участки Паттерсоновой плотности в виде изолиний. Насколько мне помнится, изолинии отрицательных значений (средняя корреляция была принята за ноль) отбрасывались, а учитывались только положительные значения.

Еще один урок я получил, когда Перуц докладывал свои

результаты небольшой группе специалистов по рентгеновской кристаллографии со всех концов Великобритании, собравшихся в Кавендишской лаборатории. После его доклада встал Бернал, чтобы высказать свои замечания. Я считал Бернала гением. Почему-то я вбил в себе голову идею, что всем гениям присущи дурные манеры. И потому я удивился, услышав, как он высказывает самые сердечные одобрения смелости Перуца, взявшегося за столь сложную и по тем временам беспрецедентную задачу, а также тщательности и упорству, с которыми тот подошел к делу. Лишь после этого Бернал посмел выразить – в самой любезной форме – сомнения в возможностях метода Паттерсона, в особенности его применения в данном случае. Я усвоил, что, если у вас имеются критические замечания в адрес какого-то научного исследования, лучше высказать их твердо, но дружелюбно, предварив похвалами положительных сторон работы. Остается только пожалеть, что я не всегда придерживался этого полезного правила. На беду, случалось так, что из-за недостатка терпения меня заносило, и я выражался слишком резко и уничтожающе.

Как раз на таком семинаре я делал свой первый доклад по кристаллографии. Хотя мне было уже за тридцать, это был всего лишь второй мой исследовательский семинар (после посвященного движению частиц магнетита в цитоплазме). Я сделал типичную ошибку новичка, попытавшись втиснуть слишком много в отведенные двадцать минут, и огорчился, заметив, как на середине доклада Бернал стал ерзать и явно слушал вполуха. Лишь потом я узнал, что он волновался, куда делись слайды для его доклада, который шел следующим после моего.

Но все это были мелочи по сравнению с предметом моего выступления, в котором я, по сути, говорил о том, что все они занимаются пустой тратой времени и что, по моим оценкам, практически все методы, которые они применяют, не имеют шансов на успех. Я рассмотрел каждый метод по очереди, в том числе метод Паттерсона, и попытался продемонстрировать, что негодны все, кроме одного. Исключением был так называемый метод изоморфных замещений, который, по моим расчетам, имел кое-какой потенциал успеха, при условии, что он осуществим химически.

Как я уже упоминал, рентгенограммы обычно дают нам только половину информации, необходимой для того, чтобы реконструировать трехмерную картину электронной плотности кристалла. Эта трехмерная картина нужна нам, чтобы установить расположение многих тысяч атомов в кристалле. Есть ли способ

получить недостающую часть информации? Оказывается, есть. Допустим, можно добавить в кристалл какой-то очень тяжелый атом, например ртути, в одно и то же место на каждой из его белковых молекул. Допустим, это добавление не нарушает упаковку белковых молекул, но лишь смещает одну или две молекулы воды. Тогда мы можем получить две различных картины рентгеновской дифракции – одну без ртути, вторую со ртутью. Изучая *различия* двух рентгенограмм, можно, если повезет, установить, где в кристалле располагаются атомы ртути [строго говоря, в ячейке кристалла]. Установив их расположение, мы можем извлечь недостающую информацию, если изучить каждое пятнышко рентгенограммы и посмотреть, усиливает ли атом ртути его интенсивность или ослабляет.

Это и есть так называемый метод изоморфных замещений. «Замещений» – потому что мы замещаем легкий атом или молекулу, например воды, тяжелым атомом, к примеру, ртути, который рассеивает рентгеновские лучи сильнее. «Изоморфных» – потому что два белковых кристалла (с ртутью и без нее) будут иметь одинаковую форму [в пределах ячейки]. В общих чертах можно представить себе добавочный тяжелый атом как отслеживаемый маркер, который помогает нам найти дорогу среди всех остальных атомов. Как выяснилось, обычно нужно не менее двух *различных* изоморфных замещений, чтобы получить основную часть недостающей информации, а желательно – три и более.

Этот широко известный метод уже успешно применялся для определения структуры малых молекул. Ранее была пара робких попыток применить его к белкам, но они окончились неудачей, вероятно, из-за несовершенства технологии. Ситуацию усугубляло заглавие моего доклада. Я обсуждал с Джоном Кендрю содержание своего будущего выступления и спросил его, как мне это озаглавить. «Почему бы не назвать, – сказал он, – “Что за безумное стремленье!”» (это цитата из стихотворения Китса «Ода к греческой вазе»)[18]. Я так и сделал.

Брэгг пришел в ярость. Какой-то новенький рассказывает тут опытным спецам по рентгеновской кристаллографии – включая самого Брэгга, который основал эту область и находился на ее передовых фронтах чуть ли не сорок лет, – что то, чем они занимаются, почти наверняка бесперспективно! То, что я демонстрировал несомненное понимание теории вопроса и, надо признать, был неподобающе велеречив, рассуждая о ней, было еще хуже. Позже, когда я сидел позади Брэгга, готовясь слушать предстоящую лекцию, и высказывал соседу свои обычные критические замечания по той же теме в довольно язвительном

тоне, Брэгг обернулся ко мне через плечо. «Крик, – сказал он, – вы раскачиваете лодку».

Его раздражение можно было понять. На группе людей, вовлеченных в трудоемкую затею, успех которой неочевиден, плохо отражается постоянная критика со стороны одного из ее участников. Она деморализует, лишает уверенности, необходимой для того, чтобы довести авантюрное предприятие до успешного завершения. Но не менее вредно продолжать гнуть свою линию, заведомо обреченную на поражение, тем более если существует альтернативный метод. Как потом оказалось, все мои возражения были абсолютно справедливы – за одним исключением. Я недооценил перспективность изучения простых, повторяющихся цепочек искусственных пептидов (отдаленно родственных белкам), которое вскоре дало кое-какую полезную информацию, но в целом я был прав, предсказывая, что лишь метод изоморфных замещений способен дать нам детальные сведения о структуре белка.

На тот момент я все еще был новичком-аспирантом. Дав своим коллегам весьма необходимый пинок, я отвлек их внимание в верном направлении. Впоследствии мало кто вспоминал об этом или отмечал мою заслугу – кроме Бернала, который ссылался на этот доклад неоднократно. Разумеется, в долгосрочной перспективе точка зрения, подобная моей, должна была появиться. Моя роль состояла в том, чтобы помочь создать атмосферу, в которой это произошло несколько раньше. Я так и не записал свои критические замечания, хотя несколько лет хранил заметки к докладу. Главным итогом, насколько я мог судить, стало то, что Бернал начал расценивать меня как нарушителя спокойствия, который не умеет проводить эксперименты, зато слишком много говорит и критикует. К счастью, впоследствии он переменил отношение.

В своем мнении, кстати, я был не одинок. Тогда многие другие специалисты по кристаллографии были убеждены, что применять ее к белкам бесперспективно или что это сможет дать какие-то результаты лишь в следующем столетии. В этом отношении их пессимизм заходил слишком далеко. Я по крайней мере был хорошо знаком с предметом и видел один возможный путь разрешения проблемы. Интересно отметить любопытное свойство ментальности ученых, работающих над «неразрешимыми» задачами. Вопреки ожиданиям, все они движимы неистощимым оптимизмом. Полагаю, этому есть простое объяснение. Всякий, кто неспособен к подобному оптимизму, просто уходит из этой области и меняет сферу деятельности. Остаются лишь оптимисты. В итоге мы имеем

занятный феномен: исследователи в тех областях, где ставки велики, но шансы на успех ничтожны, всегда выглядят настроенными чрезвычайно оптимистично. И это при том, что, развивая с виду бурную деятельность, они не подают сколько-нибудь заметных признаков приближения к цели. Некоторые разделы теоретической нейробиологии, по-моему, именно таковы.

К счастью, изучение структуры белков методом рентгеновской дифракции оказалось не столь бесперспективным, как представлялось иным из нас. В 1962 г. Макс Перуц и Джон Кендрю совместно получили Нобелевскую премию по химии за исследования структуры гемоглобина и миоглобина соответственно. Мы с Джимом Уотсоном и Морисом Уилкинсом разделили Нобелевскую премию по физиологии и медицине в тот же год. Как гласит решение комитета, «за их открытия в том, что касается молекулярной структуры нуклеиновой кислоты и ее значения для передачи информации в живой материи». Розалинда Франклин, которая проделала такую замечательную работу по рентгеновской дифракции на нитях ДНК, умерла еще в 1958 г.

5. Альфа-спираль

Сэр Лоренс Брэгг был представителем «тех самых» ученых – с детской страстью к исследованиям, которая в нем не угасала. Ко всему прочему, он был увлеченным садоводом. Когда он в 1954 г. возглавил Королевский институт на Олбемарл-стрит в Лондоне, ему пришлось съехать из своего большого дома с садом на Вест-роуд в Кембридже и переселиться в служебную квартиру на верхнем этаже. Тоскуя по саду, он нанялся раз в неделю вечером работать садовником у какой-то дамы, жившей в Болтонс[19] – престижном районе старого Лондона. Он почтительно приподнял шляпу и представился ей как Вилли. Несколько месяцев все шло хорошо, но однажды у хозяйки оказалась гостья, которая, глянув в окно, воскликнула: «Боже мой, а что у тебя в саду делает сэр Лоренс Брэгг?» Не много я могу представить себе ученых его уровня, способных такое вытворить.

У Брэгга был великий дар упрощать проблемы: он понимал, что многие явные осложнения отпадут, если будет обнаружена базовая закономерность. Потому неудивительно, что в 1950 г. он захотел продемонстрировать, что по крайней мере некоторые отрезки полипептидной цепочки белка укладывались простым способом. Этот подход был не вполне нов. Билл Астбери, специалист по кристаллографии, пытался изучать данные рентгенограмм по кератину (белку волос и ногтей), опираясь на молекулярные модели, состоящие из повторяющихся последовательностей. Он обнаружил, что кератиновые волокна дают два типа рисунка дифракции, которые он назвал α и β. Его гипотеза о структуре β-кератина была недалека от истины, но с предположением о строении α-кератина он попал «в молоко». Отчасти это произошло потому, что он был неряшлив в построении моделей и недостаточно тщательно рассчитал нужные углы и расстояния, а отчасти потому, что результаты эксперимента запутывали дело непредвиденным образом.

Было хорошо известно, что любая цепочка из одинаковых повторяющихся звеньев, каждое из которых укладывается абсолютно одинаково и образует одинаковые связи с соседними, свернется в спираль (точнее, в винтовую линию)[20]. Крайние варианты – прямую линию и окружность – можно рассматривать математически как вырожденные варианты винтовой линии.

По первому образованию Брэгг был физиком, и основная часть его исследований молекулярной структуры касалась неорганических веществ, таких как силикаты. Он не был особенно хорошо знаком с органической химией или смежной с ней

физической химией, хотя, естественно, владел основами этих дисциплин. Он решил, что лучше всего начать с построения регулярных моделей полипептидного остова, опустив сложности различных боковых цепочек. Остовом полипептидной цепи служит регулярная последовательность атомов с повторяющимся сочетанием …CH-CO-NH…, где C означает углерод, H – водород, O – кислород и N – азот. (Наглядная схема соединения атомов приведена в приложении А.) К каждому CH присоединена маленькая группа атомов, которая у химиков часто именуется *R* – от слова «радикал»[21]. Здесь мы будем называть *R* боковой цепочкой. Теперь известно, что существует лишь двадцать различных видов боковых цепочек, типичных для белков. Они характеризуют аминокислоты – небольшие молекулы, из которых образуется пептидная цепь. (Химические тонкости см. в приложении А.) У самой маленькой аминокислоты, глицина, *R* состоит всего из одного атома водорода – его и цепочкой-то назвать нельзя. Следующая по размеру называется аланин, и в качестве боковой цепочки у нее метильная группа (CH_3). Другие бывают различного размера. Одни несут положительный электрический заряд, другие – отрицательный, третьи – вообще никакого. Большинство из них довольно малы. Самые крупные, триптофан и аргинин, содержат только по 18 атомов в боковых цепочках. (Названия всех двадцати (без формул) указаны в приложении Б.)

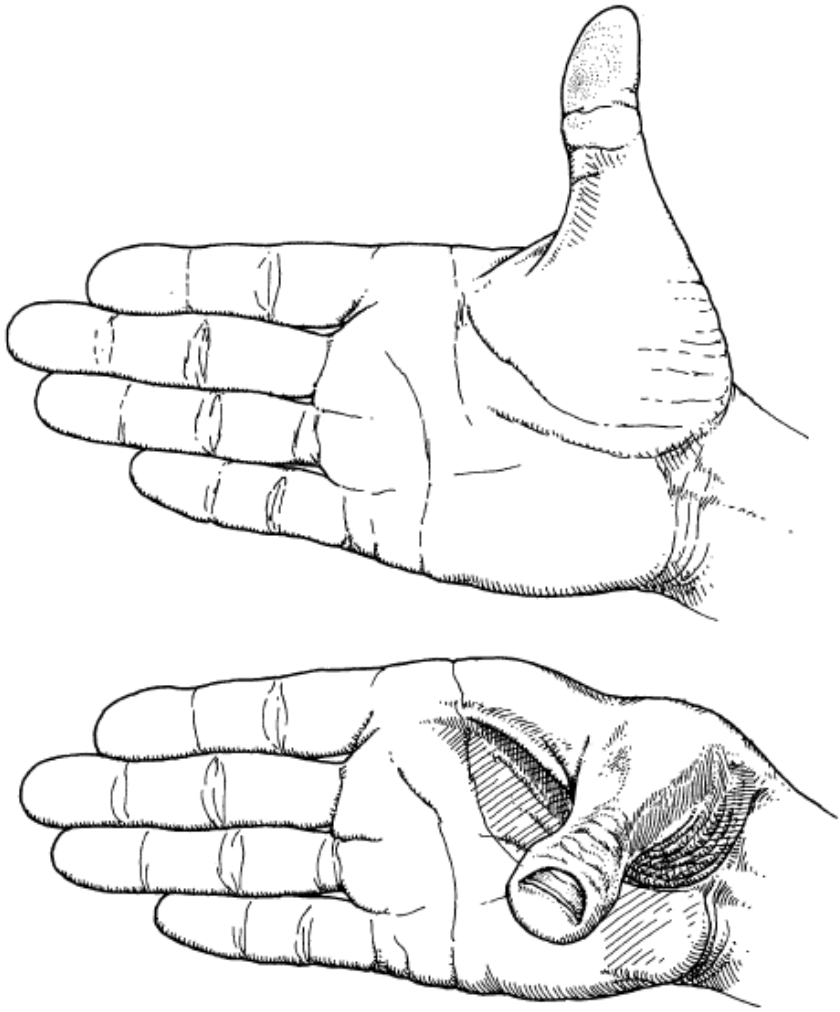
Когда синтезируется белок, соответствующие аминокислоты соединяются вместе головным концом к хвостовому, выделяя молекулу воды и образуя длинную цепь, называемую полипептидной. Как я уже объяснял, строгий *порядок* аминокислот в данном белке, диктуемый генами, определяет его свойства. Наша задача – узнать, как укладывается каждая отдельная полипептидная цепочка в трехмерной структуре белка и как именно все боковые цепочки (некоторые из них до какой-то степени гибкие) располагаются в пространстве, чтобы понять, как работает белок. Брэгг и его коллеги пытались, строя модели, понять, способна ли основная полипептидная цепь дать один или несколько вариантов регулярной укладки. Полученные Астбери α- и β-типы рентгенограмм косвенно указывали на то, что способна.

Поэтому они работали только с полипептидным остовом и игнорировали его боковые цепочки. Может возникнуть вопрос, зачем вообще понадобилось строить модели, ведь простая химическая структура звена остова была определена надежно. Все расстояния между связями и углы между ними были известны. Однако вокруг так называемых одинарных связей возможно

достаточно свободное вращение (и напротив, оно невозможно вокруг двойных связей), а точная конфигурация атомов в пространстве зависит от того, как расположены углы этого вращения. Это, в свою очередь, обычно зависит от взаимодействий между атомами на некотором расстоянии друг от друга вдоль цепочки, и здесь может быть несколько допустимых вариантов, особенно если эти связи слабые.

Причина этой гибкости может нуждаться в пояснении. Проще всего пояснить ее на примере вашей руки. Расположите ладонь так, чтобы все пальцы оказались в одной плоскости, а большой – точно под прямым углом к указательному. Вы можете двигать большим пальцем так, чтобы угол оставался прямым, но трехмерная форма руки при этом меняется (см. рис. на с. 99). Даже при том, что все ближайшие соседние расстояния (длина каждого пальца) неизменны, как и углы между ними. Только так называемый двугранный угол (между плоскостью четырех пальцев и плоскостью, в которой находятся большой и указательный пальцы) меняется. Примером «взаимодействия на малом расстоянии», о котором шла речь, будет перемена расстояния между кончиком большого пальца и кончиком мизинца.

В случае молекулы какие-то взаимодействия существовать должны, если молекуле необходимо принять определенную конфигурацию. Было очевидно, что наилучший способ скрепления полипептидной цепи – образовать водородные связи между определенными атомами остова. Водородные связи – слабый вид связей. Их энергия лишь в десяток раз превышает энергию теплового движения молекул (при комнатной температуре), поэтому отдельная водородная связь легко рвется при постоянном тепловом возбуждении. Это одна из причин, по которым вода жидкая при нормальной температуре и давлении. Водородная связь образуется между атомом-донором (плюс атом водорода, с которым он связан) и реципиентом. В полипептидной цепи единственный сильный донор – аминогруппа NH, а единственный возможный реципиент – кислород в группе CO (карбоксильной). Джон Кендрю указал, что такая водородная связь по сути дает кольцо атомов определенного вида. Вычислив все возможные кольца такого вида, можно вычислить и все возможные структуры этого типа, каждая из которых будет определяться связью аминогруппы NH с конкретной карбоксильной группой CO, например, отстоящей на три звена в цепочке. Эта связь будет повторяться снова и снова по всей длине цепи. Образованные таким путем множественные водородные связи помогают стабилизировать структуру, защищая ее от разрушительной силы теплового движения.



Показано, как можно поворачивать большой палец, чтобы изменить конфигурацию кисти, сохраняя все непосредственные углы и расстояния.

Используя металлические модели атомов с точным соблюдением масштабов связей, Брэгг, Кендрю и Перуц пытались смоделировать все возможные варианты укладки, отбрасывая лишь те, что были недостаточно компактны. Они надеялись, что какая-нибудь из моделей лучше подойдет для объяснения данных рентгенограмм, чем прочие. На беду, они не допустили для моделей наиболее благоприятных конфигураций. Астбери показал, что рентгенограмма α-типа дает яркую точку на так называемом меридиане, с шагом, соответствующим повтору вдоль оси волокна в 5,1 ангстрем. Это указывало, что какой-то

существенный элемент структуры регулярно повторяется с таким интервалом и, возможно, это расстояние между соседними изгибами. Поскольку точка наблюдалась строго на меридиане, это указывало, что винтовая ось симметрии (элемент симметрии у правильной винтовой линии) имеет целочисленное значение, хотя и нельзя было понять какое. Брэгг допускал, что ось может быть двойной, тройной, четверной, даже пятеричной и более. Как уже говорилось, у куска обоев – двумерной последовательности повторяющегося рисунка – не бывает симметрии пятого порядка, но не предвиделось причин, по которым у отдельной полипептидной спирали не может быть пятеричной винтовой оси симметрии. Это всего-навсего означает, что, если повернуть спираль на 72 градуса (360/5) и одновременно сдвинуть ее структуру вдоль оси на определенное расстояние, она останется той же самой, если пренебречь тем, что произойдет на ее концах.

По этой причине Брэгг, Кендрю и Перуц строили все свои модели, исходя из целочисленных осей. Кроме того, их построения были несколько небрежны. Одну определенную группу атомов, так называемую пептидную группу, следовало в действительности рассматривать как плоскостную – все шесть ее атомов располагаются примерно в одной плоскости, – тогда как они допускали вращение вокруг пептидной связи, что делало их модели слишком вольными. Короче говоря, они сделали слишком жесткие ограничения для одного параметра (оси винтовой симметрии) и слишком мягкие – для другого (расположения пептидной связи на плоскости). Неудивительно, что *все* их модели выходили корявыми, и они не могли определить, какая лучше. Без особой охоты они опубликовали свои результаты в «Трудах Королевского общества», даже несмотря на их невнятность. Вышло так, что меня попросили вычитать гранки этой статьи (по-моему, гранки прислали в тот момент, когда все три соавтора отсутствовали в лаборатории), но я слишком плохо разбирался в тонкостях вопроса, чтобы понять, что именно было не так.

Мои коллеги не знали о том, что Лайнус Полинг следовал тому же подходу. В настоящее время он известен широкой публике главным образом в качестве пропагандиста витамина С. В то время он был, вероятно, ведущим химиком мира. Он первым применил квантовую механику в химии (объяснив по ходу дела, например, почему валентность углерода равна четырем) и был профессором химии в Калифорнийском технологическом институте, где руководил несколькими группами очень одаренных исследователей. Его особенно интересовало применение органической химии для объяснения ключевых

биологических явлений.

Полинг описывает, как он впервые додумался до спирали, лежа в постели с простудой, которую схватил во время поездки в Оксфорд, куда его пригласили прочесть курс. Его основная статья об альфа-спирали вышла, наряду с рядом других его работ, в весеннем выпуске «Трудов Национальной академии наук» за 1951 г. Полинг уже знал, что пептидная связь в общем приближении плоскостная, главным образом потому, что он был более тесно знаком с органической физической химией, чем кембриджская троица. Он не пытался выстроить модель с целочисленным значением симметрии, а позволил моделям естественным образом сворачиваться в любую спираль, как им угодно. Кратность симметрии альфа-спирали оказалась равной всего 3,6 аминокислотным остаткам на один виток. Он также обратил внимание на статью Бэмборда, Хэнби и Хэппи, специалистов по полимерам, о рентгеновской дифракции на синтетическом полипептиде, где результаты вполне согласовывались с его моделью. Тот факт, что его модель не объясняла рефлекс[22] в 5,1 ангстрем на меридиане, он проигнорировал. Ирония судьбы заключалась в том, что Брэгг, Кендрю и Перуц, среди прочих моделей, сконструировали такую, которая по существу была альфа-спиралью, но они искорежили ее, бедную, чтобы добиться строго четверной кратности. Из-за этого модель выглядела слишком натянутой, да она такой и была.

Вскоре стало очевидно, что альфа-спираль Полинга была верным решением. Брэгг был в унынии. Он медленно поднимался по лестнице. (Когда у Резерфорда дела шли хорошо, он прыжками взлетал по лестнице, распевая «Вперед, воители Христовы»[23].) «Величайшая ошибка в моей научной карьере», – говорил Брэгг по этому поводу. Досаду усугубляло то, что не кто иной, как Полинг решил проблему, потому что Полингу уже случалось раньше уделать Брэгга. Перуц вспомнил, что однажды после его собственного семинара местный специалист по физической химии сказал ему, что пептидная группа должна быть плоской. Перуц даже сделал письменную заметку, но так и не использовал эти сведения. Не то чтобы они вовсе не пытались получить полезный совет – просто советы, которые они получали, порой оказывались неудачными. Например, Чарльз Каулсон, химик-теоретик из Оксфорда, сказал им в моем присутствии, что атом азота может быть «пирамидальным», что оказалось весьма ошибочной информацией.

Самолюбие Перуца несколько успокоилось, когда он обнаружил, что альфа-спираль должна давать яркий рефлекс на меридиане на расстоянии в 1,5 ангстрема, соответствующем

высоте между последовательными звеньями спирали, и сумел подтвердить это[24]. Совместно с двумя другими кристаллографами, Владимиром Вандом из университета Глазго и Биллом Кохрейном из Кавендишской лаборатории, я занимался общими вопросами преобразований Фурье для последовательности атомов, расположенных на правильной винтовой линии, и мы с Кохрейном продемонстрировали, что расчеты вполне согласуются с картинкой рентгеновской дифракции для синтетического полипептида. Но в некоторых отношениях мы сами себе сыпали соль на раны.

Чем же тогда объяснялось обманчивое пятно на 5,1 ангстрем? Чуть позже я и Полинг независимо друг от друга додумались до правильного объяснения. Поскольку ось симметрии у них дробная, спирали не укладываются просто так в ряд бок о бок. Лучше всего они упаковываются, когда между ними есть небольшой угол, и, если они слегка искривлены, это дает двойную намотку – то есть две или три спирали, уложенные в ряд, но медленно наматывающиеся друг на друга [отличный пример того, как слабое взаимодействие нарушает симметрию]. Эта дополнительная намотка отбрасывала проекцию рефлекса в 5,4 ангстрем, смещенного от меридиана, на меридиан в 5,1 ангстрем.

Можно возразить, что, поскольку альфа-спирали встречаются почти исключительно в молекулах живой материи, модель полипептидного остова не стоит отбрасывать лишь потому, что она некрасива. Я бы предпочел сказать, что в силу своей молекулярной простоты базовая альфа-спираль стоит ближе к физической химии, чем к биологии. На этом уровне у эволюции не так много возможностей для выбора. Только когда мы переходим к боковым цепочкам и многообразным способам, которыми способна укладываться длинная полипептидная цепь, становится возможным огромное многообразие структур. Тогда простота уступает сложности. Элегантность, если таковая существует в природе, может быть не столь очевидной, и то, что поначалу кажется натянутым или даже безобразным, может быть наилучшим решением, на которое способен естественный отбор.

Эта история провала наших коллег, упустивших открытие альфа-спирали, произвела глубокое впечатление на нас с Джимом Уотсоном. Из-за нее я стал доказывать, как важно не слишком полагаться на единичный факт экспериментальных данных. Он может ввести в заблуждение, как, несомненно, это произошло с рефлексом 5,1 ангстрем. Джим высказывался немного резче, утверждая, что ни одна *хорошая* модель никогда не объясняла *всех* фактов, поскольку часть данных всегда обречена быть

обманчивой или вовсе неверной. Теория, которая объясняла бы *все* данные, неминуемо будет «обтесанной» под них и потому подозрительной.

Иногда утверждают, будто Полингова модель альфа-спирали или его ошибочная модель ДНК вдохновили нас на идею, что ДНК – спираль. Это весьма далеко от истины. Тема спиралей витала в воздухе, и нужно было отличаться либо тупоумием, либо крайним упрямством, чтобы не подумать о спиральных линиях. Если Полинг чему-то и научил нас, то лишь тому, что точное и тщательное моделирование может содержать ограничения, с которыми в любом случае придется увязывать конечный ответ. Иногда таким образом можно получить верное представление о структуре, используя лишь минимум прямых экспериментальных данных. Таков был урок, который мы усвоили и которым пренебрегли Розалинда Франклин с Морисом Уилкинсом, пытаясь расшифровать структуру ДНК. Плюс необходимость не выдвигать таких посылок, которые нельзя время от времени подвергать сомнению. Следует также добавить, что у нас с Джимом была высокая мотивация добиться успеха, пусть мы и подходили к задачам нестрого; мы замечали успех с первого взгляда и быстро соображали, какие уроки можно извлечь как из побед, так и из поражений.

Открытие альфа-спирали стало важной вехой на тернистом пути молекулярной биологии, но оно не имело такого резонанса, как открытие двойной спирали ДНК. Поначалу мы надеялись, что, располагая базовыми сведениями об укладке альфа-спиралей и бета-складок, мы сможем расшифровать структуру белка путем прямого моделирования. К несчастью, большинство белков слишком сложны для этого. Коротко говоря, эти два структурных шаблона предупредили нас о том, чего можно ожидать от некоторых элементов строения белков, но они не раскрыли нам непосредственно секрета специфичности и каталитической активности конкретного белка. Напротив, структура ДНК сдалась сразу, откровенно подсказав, как именно реплицируются нуклеиновые кислоты. ДНК в конечном итоге намного более простая молекула, чем высокоспециализированный в ходе эволюции белок, и потому выдает свои секреты более охотно. Мы не знали этого наперед – нам просто повезло, что мы наткнулись на столь изящную структуру.

Полинг сыграл более важную роль в молекулярной биологии, чем порой принято думать. Он не только сделал ряд ключевых открытий (например, что серповидноклеточная анемия – заболевание на молекулярном уровне), но и проявлял верный теоретический подход к этим биологическим проблемам. Он был

убежден, что многие необходимые нам объяснения можно получить, воспользовавшись общепризнанными идеями химии, в особенности химии макромолекул, и что знания о различных типах атомов, в первую очередь углерода, и о связях, их соединяющих [электростатические взаимодействия, ковалентные, водородные и ван-дер-ваальсовы связи], вполне достаточно, чтобы раскрыть тайны жизни.

Напротив, Макс Дельбрюк, начинавший как физик, надеялся, что биология поможет нам открыть новые законы физики. Дельбрюк, как и Полинг, работал в Калифорнийском технологическом институте. Он стал первопроходцем важных направлений в исследовании вирусов, называемых бактериофагами (или просто фагами), а также был одним из руководителей авторитетной группы по фагам, одним из младших участников которой был Джим Уотсон. Не думаю, что Дельбрюк особенно интересовался химией. Как большинство физиков, он считал химию довольно второстепенным прикладным применением квантовой механики. Он не мог вообразить, насколько необыкновенные структуры может создавать естественный отбор, – он не представлял себе даже, какое многообразие различных белков возможно в природе.

Время показало, что по крайней мере на текущий момент Полинг оказался прав, а Дельбрюк ошибался – что Дельбрюк и сам признал в своей книге «От духа к материи» (*Mind into Matter*). Все, что мы знаем о молекулярной биологии, по-видимому, находит объяснение в рамках стандартной химии. И теперь мы понимаем, что молекулярная биология – не второстепенная сторона биологических систем. Она – их сердцевина и основание. Практически все аспекты жизни заданы на молекулярном уровне, и без понимания природы молекул возможно лишь весьма отрывочное представление о жизни как таковой. Ни одна теория на высшем уровне не может считаться надежной, пока не подтвердится на молекулярном уровне.

6. Каково это – жить с золотой спиралью?

Двойная спираль, безусловно, необычайная молекула. Современному человеку как виду, вероятно, около 50 тысяч лет[25], цивилизация существует не более 10 тысяч лет, а государство США – лишь чуть больше 200; но ДНК и РНК существуют как минимум несколько миллиардов лет. Все это время двойная спираль жила и работала, однако мы первые живые существа на Земле, догадавшиеся о ее существовании.

О нашем открытии двойной спирали уже написано так много, что мне трудно добавить что-нибудь новое к уже сказанному. «Каждому школьнику известно», что ДНК – очень длинное химическое послание, записанное четырехбуквенным алфавитом. Остов каждой цепи практически однороден. Четыре «буквы» – основания – присоединены к нему на одинаковых расстояниях. В обычных условиях структура состоит из двух отдельных цепочек, закрученных между собой и образующих двойную спираль, но не в спирали состоит истинный секрет устройства молекулы. Секрет – в том, какие пары образуют основания друг с другом: аденин – с тимином, гуанин – с цитозином. Сокращенно это записывается как А = Т, Г ≡ Ц, где каждая черточка обозначает слабую химическую связь (водородную). Именно избирательная способность оснований на цепочках, расположенных напротив друг друга, образовывать пары, лежит в основе процесса репликации. Какая бы последовательность ни была записана на одной из цепочек, вторая цепочка должна содержать комплементарную ей последовательность, заданную правилами образования пар. Биохимия основана преимущественно на органических молекулах, тесно упакованных вместе. ДНК не исключение. (Несколько более подробное объяснение см. в приложении А.)

Термин «ДНК» не всегда был привычным, но даже тридцать лет назад о нем не то чтобы совсем не слышали. Физхимик Пол Доти как-то рассказывал мне, что в ту пору, когда в моду стали входить значки, он приехал в Нью-Йорк и, к своему удивлению, увидел значок с надписью «ДНК». Решив, что надпись, наверное, подразумевает не то, что он думал, он поинтересовался у продавца, что это значит. «Это гены, сечешь, чувак?» – ответил тот с сильным нью-йоркским выговором.

Теперь большинство людей знает, что такое ДНК, или по крайней мере знает, что это неприличное слово вроде «химии» и

«синтетики». К счастью, те, кто помнит о существовании двух персонажей по имени Уотсон и Крик, чаще всего не уверены, кто из них кто. Не раз мне приходилось слышать от восторженных поклонников, как они восхищаются моей книгой – имелась в виду, разумеется, книга Джима. Теперь я уже и объяснять не пытаюсь – убедился, что лучше не надо. Еще чудесатее был случай, имевший место в 1955 г., когда Джим вернулся на работу в Кембридж. Однажды я шел в Кавендишскую лабораторию и догнал по пути Невилла Мотта, нового руководителя лаборатории (Брэгг тогда уже перешел в Королевский институт в Лондоне). Я сказал ему: «Мне бы хотелось познакомить вас с Уотсоном, он же в вашей лаборатории работает». Он взглянул на меня в изумлении. «Уотсон? – переспросил он. – Уотсон? Я думал, ваша фамилия Уотсон-Крик».

Некоторые все еще находят ДНК трудной для понимания. Помню певицу из ночного клуба в Гонолулу, которая рассказывала мне, как в школе кляла нас с Уотсоном, потому что из-за нас ей на уроках биологии приходилось учить всякие сложности про ДНК. В действительности понятия, необходимые для того, чтобы постичь ее структуру, при должной подаче просты до смешного – они не нарушают здравого смысла, в отличие от квантовой механики и теории относительности. Я убежден, что простота нуклеиновых кислот не случайна. Они, вероятно, ведут родословную от самого зарождения жизни или момента, близкого к нему. В то время механизмам следовало быть достаточно простыми, иначе бы жизнь не зародилась. Конечно, для объяснения самого существования молекул вещества нельзя обойтись без квантовой механики, но, к счастью, форма молекулы может быть достаточно легко представлена через механическую модель, и поэтому теорию несложно понять.

Тем, кто пока еще не знаком с историей открытия двойной спирали, пригодится следующий краткий экскурс. Астбери сделал несколько нечетких, но интригующих рентгенограмм волокон ДНК в университете Лидса. После Второй мировой войны Морис Уилкинс, работая в лаборатории Рэндалла, в Королевском колледже в Лондоне, получил более качественные снимки. Тогда Рэндалл привлек опытную специалистку по кристаллографии Розалинду Франклин для помощи в расшифровке структуры. Увы, Розалинда и Морис не сработались. Он хотел, чтобы она уделяла внимание более влажной форме (так называемой В-форме), которая давала более простой рисунок рентгеновских пятен, но более информативный, чем немного подсушенная форма (А-форма), хотя последняя давала более детальные рентгенограммы.

В Кембридже я писал диссертацию о рентгеновской

дифракции белков. Джим Уотсон, приезжий американец, которому в ту пору было двадцать три года, поставил задачу узнать, что такое гены, и надеялся, что этому может помочь расшифровка структуры ДНК. Мы заставляли лондонских сотрудников строить модели, используя тот же подход, который Лайнус Полинг применил для расшифровки альфа-спирали. Модель, которую построили мы сами, оказалась абсолютно ошибочной, как и модель Полинга, предложенная чуть позже. В конце концов, после череды успехов и поражений, мы с Джимом угадали истинную структуру, воспользовавшись кое-какими экспериментальными данными лондонской команды наряду с правилами Чаргаффа[26], описывающими количественное соотношение четырех оснований в разных типах ДНК.

Впервые я услышал о Джиме от Одилии. Однажды, когда я пришел домой, она сказала: «Приходил Макс с каким-то молодым американцем, с которым он хочет тебя познакомить, и знаешь что? Он лысый!» Она имела в виду, что Джим острижен под бокс – в Кембридже это тогда было непривычно. Со временем Джим стал отращивать волосы всё длиннее, стараясь перенять местные обычаи, однако настоящие длинные волосы по моде шестидесятых так и не отпустил.

Мы с Джимом спелись немедленно – отчасти потому, что области наших интересов были удивительно близки, а отчасти, как я подозреваю, потому, что нам обоим от природы были присущи определенный юношеский максимализм, беспардонность и нетерпимость к недисциплинированному мышлению. Джим был заметно разговорчивее меня, но наш способ мышления был во многом сходен. Чем мы различались, так это багажом знаний. К тому времени я достаточно много знал о белках и рентгеновской дифракции. Джим знал об этих материях гораздо меньше меня, но ему было намного больше известно об экспериментальной работе с фагами (вирусами, поражающими бактерии), особенно той, что велась в Группе по фагам под руководством Макса Дельбрюка, Сальвадора Лурия и Альфреда Херши. Джим также больше знал о генетике бактерий. Наш уровень знаний классической генетики, кажется, был примерно одинаков.

Неудивительно, что мы проводили много времени за совместным обсуждением проблем. Это не осталось без внимания. В начале работы наша кавендишская команда была очень немногочисленной – был недолгий период в 1949 г., когда мы все умещались в одной комнате. Когда к нам присоединился Джим, у Макса и Джона Кендрю уже был собственный малюсенький кабинет. Как раз тогда команде предложили дополнительное

помещение. Сперва было неясно, кто его получит, но в один прекрасный день Макс и Джон, потирая руки, объявили, что собираются отдать его нам с Джимом, «чтобы вы могли болтать между собой и всем остальным не мешать», по их словам. Как оказалось, это было удачное решение.

Когда мы познакомились, Джим уже защитил диссертацию, в то время как я, будучи лет на двенадцать старше, все еще ходил в аспирантах. В Лондоне Морис Уилкинс проделал большую подготовительную работу по рентгеновской дифракции, которую продолжила и углубила Розалинда Франклин. Нам с Джимом никогда не приходилось проводить эксперименты с ДНК, хотя мы бесконечно обсуждали эту проблематику. По примеру Полинга, мы были убеждены, что можно расшифровать ее структуру путем моделирования. Лондонские исследователи избрали более трудоемкий подход.

Наша первая попытка построить модели потерпела фиаско, поскольку я исходил из предположения – совершенно ошибочного, – что молекула почти не содержит воды. Причиной ошибки отчасти послужило невежество с моей стороны – мне следовало сообразить, что ион натрия с большой вероятностью должен быть сильно гидратирован, – а отчасти то, что Джим неверно понял технический термин кристаллографии, который употребила Розалинда на своем семинаре [Он спутал «независимую область» (*asymmetric unit*) с «ячейкой кристалла» (*unit cell*).]

Это была не единственная наша ошибка. Меня сбил с толку термин «таутомерные формы», и я решил, будто определенные атомы водорода на периферии оснований могут располагаться в одной из нескольких позиций. Впоследствии Джерри Донохью, американский кристаллограф, работавший с нами в одном помещении, сказал нам, что некоторые формулы в учебнике ошибочны и что каждое основание встречается почти исключительно в единственной форме. С этого момента дела пошли легко.

Ключевым открытием стала точно установленная Джимом природа комплементарных пар оснований (А и Т, Г и Ц). Ему это удалось благодаря не логике, а интуиции. [Логический подход, до которого мы бы непременно дошли, если бы он не оказался излишним, состоял бы в следующем: во-первых, исходя из посылки, что правила Чаргаффа верны, рассмотреть только те пары, на существование которых указывают эти правила, а во-вторых, поискать парную симметрию, на которую указывала пространственная группа С2 на рентгенограммах волокон. Это очень быстро помогло бы установить истинные пары оснований.]

В некотором смысле открытие Джима было везением, но в те годы многие открытия включали в себя элемент везения. Гораздо существеннее то, что Джим искал нечто важное и *тут же понял важность правильного определения комплементарных пар, когда оно ему случайно удалось,* – как говорится, «удача выбирает того, кто к ней готов»[27]. Эта история также демонстрирует, как важно в научной работе игровое начало.

Весной-осенью 1953 г. мы с Джимом Уотсоном написали четыре статьи о структуре и функциях ДНК. Первая вышла в *Nature* 25 апреля вместе с двумя статьями сотрудников Королевского колледжа в Лондоне: одну дали Уилкинс, Стокс и Уилсон, другую – Франклин и Гослинг. Пять недель спустя мы опубликовали в *Nature* вторую статью, на сей раз посвященную генетическому значению структуры. (Порядок имен соавторов под статьей мы разыграли в орлянку.) Общие соображения были опубликованы в выпуске материалов симпозиума лаборатории Колд Спринг Харбор за тот же год, посвященном вирусам. Кроме того, подробное техническое описание структуры, с приблизительными координатами, мы опубликовали в малоизвестном журнальчике в середине 1954 г.

Первая статья в *Nature* была краткой и сдержанной. Не считая самой двойной спирали, единственным в статье, что вызвало реакцию публики, стала короткая фраза: «От нашего внимания не ускользнуло то, что специфическое образование пар, которое мы постулируем, непосредственно указывает на возможный механизм копирования генетического материала». Эту фразу называли «робкой» – слово, которое обычно мало у кого ассоциировалось с кем-либо из соавторов, по крайней мере, в части научной работы. На самом деле это был компромисс, отражавший расхождение во взглядах. Я настаивал, что статья должна рассмотреть потенциальные выводы для генетики. Джим возражал. Его мучили периодические страхи, что структура определена неверно и что он выставил себя ослом. Я сделал уступку в его пользу, но настоял, что какое-то упоминание необходимо; в противном случае кто-то другой непременно выступит с этим предположением, решив, что мы проглядели такую возможность по близорукости. Короче говоря, требовалось застолбить приоритет.

Почему же тогда мы изменили свое решение и через каких-то несколько недель написали статью от 30 мая, более спекулятивную? Главным образом потому, что на тот момент, когда мы отсылали черновик первой статьи в Королевский колледж, мы еще не были знакомы с работами тамошних специалистов. Как следствие, мы слабо представляли себе,

насколько веским аргументом в пользу спиральной структуры служат их рентгенограммы. Джим видел знаменитую спиральную рентгенограмму B-формы, опубликованную в статье Франклин и Гослинга, но он, конечно, не помнил ее настолько отчетливо, чтобы обосновать с ее помощью свои соображения о функциях Бесселя и о величинах, которые указывали авторы экспериментов. Сам я в то время еще вовсе не видел этой картинки. Поэтому мы были слегка удивлены, обнаружив, как далеко они продвинулись, и обрадованы тем, как замечательно их данные подкрепляли нашу гипотезу. К Джиму вернулась уверенность в себе, и теперь нетрудно было уговорить его стать соавтором второй статьи.

В истории открытия двойной спирали, я думаю, нужно подчеркнуть, что путь к нему с научной точки зрения был довольно рутинным. Важны не обстоятельства открытия, а то, что было открыто, – сама структура ДНК. Это заметно при сравнении с чуть ли не любым другим научным открытием. Неверно истолкованные данные, ложные идеи, трудности в межличностных отношениях присутствуют в научной работе часто, если не постоянно. Возьмем, например, открытие базовой структуры коллагена – основного белка сухожилий, хрящей и других тканей. Волокно коллагена состоит из *трех* длинных цепочек, закрученных вместе. В истории его открытия были всё те же элементы, что и в истории открытия двойной спирали. Действующие лица были столь же колоритны и разнообразны. Факты были не менее путаными, а ошибочные решения заводили столь же далеко в сторону. Свою роль сыграли дружелюбие и конкуренция. Но никто не написал хотя бы одной книги об охоте на тройную спираль. И причина, безусловно, в том, что коллаген – в самом вещественном смысле – далеко не столь важная молекула, как ДНК.

Конечно, до некоторой степени все зависит от того, что именно вы считаете важным. До того как мы с Алексом Ричем занялись коллагеном (во многом по воле случая), мы были склонны относиться к нему с некоторым снобизмом. «В конце концов, – говорили мы, – у растений коллагена нет». В 1955 г., после того как мы заинтересовались его молекулой, мы стали говорить: «А ты в курсе, что треть всего белка в твоем организме – коллаген?» Но, с какой бы стороны ни смотреть, ДНК действительно важнее коллагена, она главнее в биологии и имеет больше значения для дальнейших исследований. Как я уже говорил, слава принадлежит молекуле, а не ученым.

Одна из странностей всей этой истории – в том, что ни я, ни Джим официально вовсе не занимались исследованиями ДНК. Я пытался написать диссертацию по рентгеновской дифракции на

полипептидах и белках, а Джим, как считалось, прибыл в Кембридж, чтобы помочь Джону Кендрю получить кристаллическую форму миоглобина. Будучи приятелем Мориса Уилкинса, я был наслышан о работе его команды с ДНК – которой они занимались *официально*, – а Джим заинтересовался проблемой дифракции после того, как услышал доклад Мориса в Неаполе.

Нас с Джимом часто спрашивают, долго ли мы занимались исследованиями ДНК. Ответ зависит от того, что считать исследованиями. Почти два года мы часто обсуждали эту тему – в лаборатории, или во время нашей обеденной прогулки в университетских садах у реки, или на дому, так как Джим иногда забегал ко мне в час ужина, глядя голодными глазами. Порой, когда летняя погода особенно отвлекала от работы, мы брали выходной и отправлялись на лодке вверх по реке к Грантчестеру. Мы оба были убеждены, что ДНК имеет большое значение, хотя вряд ли представляли себе, насколько большим оно окажется. Вначале я считал, что расшифровкой картин рентгеновской дифракции на нитях ДНК должны заниматься Морис, Розалинда и их коллеги в Королевском колледже, но со временем и меня, и Джима стало раздражать то, как медленно идут у них дела и какие тихоходные методы они используют. Натянутые отношения между Розалиндой и Морисом только ухудшали положение.

Главное различие в подходе состояло в том, что нам с Джимом были хорошо известны обстоятельства открытия альфа-спирали. Мы представляли себе, какие сильные ограничения задаются известными межатомными расстояниями и углами, и знали, что предположение о правильной спиральной структуре резко сокращает количество свободных параметров. Сотрудники Королевского колледжа не спешили уверовать в такой подход. В особенности Розалинда – она хотела максимально полно использовать экспериментальные данные. Наверное, она считала, что угадывать структуру путем построения моделей, задействовав минимум экспериментальных результатов, – слишком несерьезно.

Часто обсуждают трудности, с которыми сталкивалась Розалинда в качестве женщины-ученого. Без сомнения, досадные ограничения имели место – например, она не могла выпить кофе в помещении для сотрудников, куда допускались только мужчины, – но они были незначительными, или, по крайней мере, мне тогда так казалось. Насколько я мог судить, ее коллеги обращались с учеными обоего пола одинаково. В группе Рэндалла были и другие женщины, например Полина Кауэн (ныне Гаррисон), и более того, их научным консультантом была Онор Б. Фелл, выдающаяся специалистка по тканевым культурам. Я не

слышал, чтобы кто-то возражал против научной деятельности Розалинды, кроме ее родителей. Она была из солидной семьи банкира, в которой считалось, что хорошая еврейская девочка должна выйти замуж и нарожать детей, а не посвящать жизнь научным исследованиям. Но даже родственники на практике не особенно препятствовали ее выбору жизненного пути.

И все же, при всей академической свободе, которой она располагала, думаю, что перед ней вставали препятствия, не столь заметные на первый взгляд. Ее отношения с Морисом осложняло, в числе прочего, подозрение, что она нужна ему как ассистентка, а не как самостоятельный сотрудник. Розалинда занялась ДНК не по свободному выбору и не потому, что находила эту тему важной с точки зрения биологии. Когда Джон Рэндалл пригласил ее на работу, предполагалось, что она будет заниматься рентгеновской дифракцией белков в растворе. Ее предыдущая работа по рентгеновской дифракции углерода служила подходящей рекомендацией к подобным исследованиям. Затем Рэндалл переменил планы и выдвинул идею: дескать, изучение волокон ДНК (которым занимался тогда Морис) становится любопытным, не поработать ли ей в этой области? Сомневаюсь, что Розалинда имела глубокие познания по части ДНК до того, как Рэндалл предложил ей заняться этой темой.

Феминистки иногда пытаются выставить Розалинду первомученицей за свое дело, но не думаю, что факты подкрепляют эту интерпретацию. Аарон Клуг, хорошо знавший Розалинду, однажды сказал мне по поводу одной книги, написанной феминисткой: «Розалинду бы это взбесило». Не думаю, что Розалинда считала себя воительницей за правое дело. Полагаю, она просто хотела, чтобы ее воспринимали как серьезного ученого.

В любом случае экспериментальная работа Розалинды была первоклассной. Трудно представить себе лучшее исполнение. Однако она чувствовала себя не столь уверенно, когда дело доходило до интерпретации подробностей рентгенограмм. Все, что она делала, было основательно – пожалуй, слишком основательно. Ей не хватало эксцентричности Полинга. И я убежден, что одной из причин тому, помимо заметного различия в темпераменте, было ее ощущение, что женщина должна доказать свой профессионализм во всем. Джима не мучили подобные тревоги по поводу собственных способностей. Он просто хотел получить ответ, а будет ли тот получен основательным методом или поверхностным – его не волновало. Все, что ему было нужно, – получить ответ *поскорее*. Говорят, виной тому избыток профессиональной ревности, но это мнение

вряд ли подкрепляется фактами. Мы так увлеклись методом моделирования, что не только учили Мориса его применению, но и одалживали ему наши конструкторы для изготовления необходимых компонентов модели. Должен признать, в некоторых отношениях мы вели себя несносно (они так и не воспользовались нашими конструкторами), но дело было совсем не в соперничестве. Мы просто отчаянно хотели знать, как устроена эта структура.

Это было мощное преимущество в нашу пользу. Думаю, были как минимум еще два. Ни Джим, ни я никогда не испытывали давления со стороны – нас не торопили с решением задачи. То есть мы, поломав над ней голову, могли на какое-то время ее отложить. Второе наше преимущество состояло в том, что мы выработали негласные, но плодотворные методы сотрудничества, которых не хватало лондонской команде. Если кто-то из нас предлагал новую идею, напарник, восприняв ее со всей серьезностью, пытался ее опровергнуть – прямым текстом, но без недоброжелательства. Это оказалось весьма существенным.

Решая научные задачи подобного рода, практически невозможно избежать ошибок. Я уже перечислил некоторые свои заблуждения. Так вот, чтобы получить верное решение задачи (если только оно не элементарно простое), обычно требуется *последовательность* логических шагов. Если на одном из них возникнет ошибка, ответ нередко ускользает, поскольку ошибка, как правило, заводит на совершенно ложный путь. Следовательно, крайне важно не попасться в ловушку собственных заблуждений. Преимущество интеллектуального сотрудничества – в том, что оно помогает избавиться от ложных представлений. Типичный пример – первоначальная уверенность Джима в том, что фосфаты должны располагаться с внутренней стороны структуры. Доводом ему служило то соображение, что длинные основные аминокислоты гистонов и протаминов (белков, ассоциированных с ДНК) могут в таком случае входить внутрь структуры и связываться с кислотными фосфатными группами. Я обстоятельно возражал, что это слишком слабый довод и что им стоит пренебречь. «Почему бы не построить модель с фосфатами снаружи?» – сказал я Джиму как-то вечером. «Потому, – ответил он, – что это будет слишком просто» (он имел в виду, что таких моделей можно построить слишком много). «Тогда почему бы не попробовать?» – сказал я вдогонку Джиму, скрывшемуся в ночи. Я имел в виду, что на данный момент мы все равно так и не смогли построить хотя бы одну годную модель, так что любая приемлемая модель будет шагом вперед, даже если она окажется не единственно возможной.

Этот спор имел важные последствия – он привлек наше внимание к основаниям. Если фосфаты находились внутри структуры, а основания с наружной стороны, мы могли позволить себе игнорировать форму и расположение оснований. Если мы хотели разместить их внутри, нам приходилось присмотреться к ним поближе. Когда мы наконец построили модели оснований в масштабе, для меня стало новостью, что их размер не соответствовал моим умозрительным представлениям – они были намного больше, – хотя форму я представлял себе в целом верно.

Поэтому трудно с ходу ответить на вопрос, сколько времени у нас это заняло. Мы пережили один интенсивный период моделирования к концу 1951 г., но потом мне пришлось временно воздержаться от дальнейших занятий в этой области, поскольку я все еще не окончил аспирантуры. Летом 1952 г. я с неделю экспериментировал, пытаясь отыскать доказательства в пользу парных связей между основаниями в растворе, но необходимость дописывать диссертацию заставила меня вскоре бросить эту затею. Финальный штурм, вместе с расчетами координат нашей модели, занял всего несколько недель. Какой-то месяц спустя наши статьи вышли в *Nature*. Этот рабочий срок кажется смехотворным, но к нему следует приплюсовать многие часы чтения и дискуссий, которые привели к окончательному варианту модели.

Вскоре оказалось, что наша модель была еще и не совсем точной. Мы изобразили только две водородные связи в паре Г = Ц, хотя допускали в принципе, что их может быть три. Позднее Полинг выдвинул решающий довод в пользу трех и разозлился, увидев в моей публикации в *Scientific American* схему с двумя. В данном случае моей вины, однако, не было – редактор так спешил (они всегда спешат), что я в глаза не видел гранок со схемами. Кроме того, мы разместили основания слишком далеко от оси структуры, но эти ошибки не меняют сути дела – наша модель отражала все существенные характеристики двойной спирали: две спиральные цепи, направленные антипараллельно (характеристика, которую я вывел из данных Розалинды); остов с наружной стороны и сложенные стопкой основания – с внутренней; и главное, ключевая особенность структуры – комплементарные пары оснований.

Некоторые моменты часто упускаются из виду. Потребовались храбрость (или наглость, в зависимости от того, как вы на это смотрите) и определенный уровень технической грамотности, чтобы решительно проигнорировать нелегкий вопрос о том, как двойная спираль разматывается, и отвергнуть модель с параллельным расположением нитей ДНК. Подобную

модель предлагал космолог Георгий Гамов вскоре после публикации нашей статьи, а позже еще две группы исследователей. Забегая вперед, расскажу об этих двух моделях. В обеих парные цепочки ДНК были не перевиты, как в нашей, а лежали параллельно. Так, утверждали авторы, цепочкам легче разъединяться для репликации. Каждая цепочка извивалась, так что на первый взгляд предлагаемые конфигурации не сильно отличались от наших. Авторы утверждали, что новые модели согласуются с данными рентгенограмм не хуже, а то и лучше нашей.

Я не поверил ни единому слову. У меня вызвали немало сомнений заявления насчет рисунка дифракции, поскольку при такой модели ожидалось бы как минимум несколько лишних пятен в тех характерных пустых местах, которые дает истинная спираль. Кроме того, модели были некрасивы – их формы были притянуты авторами за уши и не имели явных структурных обоснований.

Однако такие аргументы не могут быть решающими, и их легко приписать обыкновенной предвзятости с моей стороны. Две группы новаторов довольно остро ощущали свое маргинальное положение в научном мире. Они опасались, что истеблишмент не станет их слушать. В реальности оказалось иначе: все, включая редакцию *Nature*, изо всех сил старались дать им честную возможность быть выслушанными.

Примерно в это же время на сцену вышел Билл Поул, чистый математик. Он указал – вполне справедливо – что при прочих равных условиях самым вероятным результатом репликации *кольцевой* ДНК будут два *сцепленных* дочерних кольца, а не два отдельных. Из этого он заключил, что цепочки ДНК не могут перевиваться, как предполагали мы, но должны лежать параллельно.

Какое-то время я вел с ним переписку и телефонные разговоры. Потом он нанес мне визит. Он был уже хорошо знаком с подробностями экспериментов и упорно настаивал на своей точке зрения. Я писал ему, что если природа случайно произведет два сцепленных кольца, то в ходе эволюции должен возникнуть механизм, который их расцепляет. Думаю, он счел это возмутительным образчиком логической ошибки, и его это вовсе не убедило. Впоследствии, несколько лет спустя, оказалось, что именно так и происходит в реальности. Ник Коццарелли[28] и его коллеги продемонстрировали, что специальный фермент – топоизомераза II – способен разрезать обе нити участка ДНК, пропустить другой участок ДНК между концами и затем снова сшить разрезанные концы. Таким образом он может расцепить

два сцепленных кольца ДНК и даже может, при достаточно высоких концентрациях ДНК, сцепить исходно раздельные кольца.

К счастью, блестящие исследования Уолтера Келлера и Джима Вонга по «коэффициенту зацеплений» ДНК доказали, что все параллельные модели неверны. Они продемонстрировали, что две цепочки кольцевой ДНК перевиты друг с другом примерно столько раз, сколько предсказывала наша модель. Я потратил столько времени на эту проблему, что в 1979 г. совместно с Джимом Вонгом и Биллом Бауэром написал обзорную статью «Действительно ли ДНК – двойная спираль?» (*Is DNA Really a Double Helix?*), где мы рассмотрели подробно все доводы.

Сомневаюсь, что даже это само по себе убедило бы закоренелого скептика, но как раз в это время Билл Поул выбросил белый флаг. К счастью, наука не стояла на месте. Выдвинуть *решающие* доводы на основании рентгенограмм прежде мешало отчасти то, что картинка не давала достаточно информации, как и то, что приходилось *постулировать* условную модель и затем сопоставлять ее со скудными данными.

К концу семидесятых химики открыли эффективный способ синтезировать достаточное количество коротких цепочек ДНК с любой нужной последовательностью оснований. При достаточном везении такую короткую цепочку можно было кристаллизовать. Затем ее структуру можно было определить с помощью рентгеновской дифракции, используя достоверные методы, такие как метод изоморфных замещений, который не нуждался в заранее заданных ожиданиях результата. Кроме того, пятна рентгеновской дифракции на таких кристаллах давали более высокое разрешение, чем старые рентгенограммы нитей, в том числе потому, что нити получали из ДНК с перемешанными последовательностями. Неудивительно, что нити давали менее четкий рисунок молекулы, поскольку рентгенограмма отражает *усредненную* структуру по всем молекулам.

Первые результаты (около 1980 г.), полученные на этих маленьких кусочках ДНК Алексом Ричем и его командой в Массачусетском технологическом институте, а также Диком Дикерсоном и его коллегами в Калтехе, преподнесли еще одну неожиданность. Рентгенограмма показала *левозакрученную* структуру, дотоле неизвестную. Она имела вид зигзага и получила название Z-ДНК. Рисунок ее рентгенограммы заметно отличался от классических рентгенограмм ДНК, так что это была явно новая форма ДНК. Обнаружилось, что Z-ДНК свободно формируется только при особой последовательности оснований (чередовании пуринов и пиримидинов). Для чего именно в

природе нужна Z-ДНК, до сих пор ломают головы ученые; возможно, она используется в регулятивных последовательностях.

Для более типичных последовательностей ДНК вскоре были получены кристаллические формы. На этот раз получившиеся структуры оказались очень близкими к тем, которые предсказывали данные дифракции на нитях, хотя имелись некоторые отличия, а спираль несколько варьировала в зависимости от локальной последовательности оснований. Эта тема все еще продолжает активно изучаться.

Двуспиральная структура ДНК, таким образом, была окончательно доказана лишь в начале 1980-х гг. Прошло более четверти века, прежде чем наша модель ДНК из вероятной стала *весьма* вероятной (по итогам подробного изучения нитей ДНК), а затем – практически безусловно достоверной. И даже тогда она была верной лишь в общих чертах, но не в точных подробностях. Конечно, сам факт того, что последовательности оснований комплементарны (ключ к ее работе) и что две цепочки идут в противоположных направлениях, был твердо установлен чуть раньше – благодаря химическим и биохимическим исследованиям последовательностей ДНК.

Обнаружение двойной спирали может служить полезным наглядным примером того непростого пути, который проходят теории, прежде чем стать фактами. Подозреваю, что у многих в возрасте 20–25 лет возникает желание перевернуть устои. Каждому поколению нужна новая музыка. В случае с двойной спиралью безжалостные научные факты закрыли возможность строить новые модели. В ненаучных областях парировать вызов труднее, и новые идеи часто побеждают преимущественно в силу своей новизны. Свежесть – на первом месте. В обоих случаях новый подход стремится вобрать в себя какие-то элементы старых воззрений, потому что новаторство наиболее эффективно тогда, когда оно хотя бы частично опирается на уже существующую традицию.

В чем же тогда наша с Джимом Уотсоном заслуга? Если она за нами и числится, то это главным образом настойчивость и готовность отказаться от своих идей, когда они оказываются несостоятельными. Один рецензент решил, что мы не отличались большим умом, раз столько раз шли по ложному следу, – но именно таким путем обычно и делаются открытия. Большинство попыток кончаются неудачами не по причине нехватки мозгов, а потому, что исследователь заходит в тупик или слишком рано сдается. Критиковали нас и за то, что мы не владели в достаточном совершенстве всеми разнообразными областями знаний, необходимыми для того, чтобы угадать двойную спираль,

но мы по крайней мере *стремились* овладеть ими всеми, в отличие от некоторых наших критиков.

Не думаю, впрочем, что все это имеет значение. Наша с Джимом главная заслуга, по-моему, – учитывая, что мы были начинающими исследователями, – состояла в том, что мы выбрали правильный вопрос и не оставляли его. Мы и в самом деле нашли клад методом тыка, но это не отменяет того факта, что мы искали клад. Мы оба, независимо друг от друга, решили, что центральная проблема молекулярной биологии – химическое строение генов. Генетик Германн Мюллер отмечал это еще в начале 1920-х гг., и с тех пор многие об этом говорили. При этом мы с Джимом оба предчувствовали, что где-то существует короткий путь к разгадке – что, может быть, все *не так* сложно, как кажется. Любопытно, что я был убежден в этом, среди прочего, и потому, что глубоко овладел современным знанием о белках. Мы могли не предвидеть, каким окажется ответ, но мы придавали ему такое значение, что настроились обдумывать вопрос долго и упорно, со всех возможных точек зрения. Мало кто, кроме нас, был готов к столь значительным интеллектуальным вложениям – ведь требовалось не только освоить генетику, биохимию, химию и физическую химию (в том числе рентгеновскую дифракцию – а кто был готов ее осваивать?), но также отделять зерна от плевел. Подобные диспуты, склонные затягиваться до бесконечности, предъявляют жесткие требования и порой доводят до умственного истощения. Они не по силам тому, у кого нет всепоглощающего интереса к проблеме.

И все же история других теоретических открытий часто развивается в точности по этому сценарию. С точки зрения точных наук в широком смысле, нельзя сказать, чтобы мы размышляли очень усердно, но мы безусловно размышляли усерднее, чем многие представители этого раздела биологии, поскольку биология в то время – если не считать генетики и, возможно, Группы по фагам – по большей части не ассоциировалась со строгой логикой.

Остается вопрос, что бы произошло, если бы мы с Уотсоном не выдвинули предположение о структуре ДНК. Это история в духе «если бы да кабы», который, как говорят, у историков не в чести, хотя я и не понимаю, чем занимается историческая наука, если историк не может давать убедительные ответы на подобные вопросы. Если бы Джима убило теннисным мячом, я, можно сказать, уверен, что не смог бы разгадать структуру ДНК в одиночку, но кто смог бы? Мы с Джимом всегда считали, что следующий шаг к разгадке должен сделать Лайнус Полинг, на материале рентгенограмм Королевского колледжа, но он

утверждает, что, хотя ему и сразу понравилась наша модель, ему потребовалось некоторое время, чтобы окончательно признать ошибочность собственной. Без нашей модели он, возможно, так и не признал бы этого. Розалинда Франклин была лишь в двух шагах от разгадки. Ей нужно было лишь понять, что две цепочки направлены в противоположные стороны и что основания, в их истинных таутомерических формах, соединены в пары. Однако она собиралась бросить Королевский колледж и исследования ДНК, чтобы перейти к Берналу заниматься вирусом табачной мозаики. (Пять лет спустя она безвременно скончалась в возрасте тридцати семи.) Морис Уилкинс, незадолго до того как он узнал о нашей модели, объявлял нам, что собирается целиком посвятить себя этой проблеме. Наша упорная пропаганда моделирования подействовала, и он собирался попробовать этот метод. Если бы мы с Джимом потерпели неудачу, не думаю, что открытие двойной спирали задержалось бы дольше, чем на два-три года.

Имеется, впрочем, более общий довод, который приводит Гюнтер Штент и поддерживает столь глубокий мыслитель, как Питер Медавар. А именно: если бы мы с Уотсоном не совершили этого открытия, не было бы шумной сенсации – новое знание просачивалось бы понемножку и его влияние на умы было бы не столь велико. Поэтому, как утверждал Стент, научное открытие больше сродни искусству, чем принято признавать. Стиль, говорит он, не менее важен, чем содержание.

Меня не вполне убеждает этот довод, по крайней мере в данном случае. Не Уотсон и Крик создали структуру ДНК, а структура ДНК – вот что я хотел бы подчеркнуть – создала Уотсона и Крика. Вспомним, что в ту пору я был практически никому не известен, а об Уотсоне широко бытовало мнение, что избыток ума мешает ему здраво мыслить. Но, по-моему, подобные доводы упускают из виду саму красоту, присущую двойной спирали ДНК. Молекула тоже обладает стилем – не в меньшей степени, чем ее исследователи. Генетический код расшифровали не в один прием, но, как только мозаика сложилась, в резонансе недостатка не было. Сомневаюсь, что, если бы Америку открыл не Колумб, что-то изменилось бы. Важно, что на момент открытия имелись человеческие и денежные ресурсы, позволявшие ими воспользоваться. Именно этот аспект истории открытия структуры ДНК, на мой взгляд, заслуживает большего внимания, чем личностная составляющая самого акта открытия, сколь бы интересным примером (хорошим или дурным) она ни служила другим ученым.

Оставим историкам науки решать, как была воспринята наша

идея. На этот вопрос мне ответить непросто, поскольку, естественно, существовал целый спектр мнений, менявшихся со временем. Однако несомненно, что она оказала быстрое и существенное влияние на авторитетную группу активных исследователей. В первую очередь благодаря Максу Дельбрюку оттиски трех первых статей получили все участники симпозиума в Колд Спринг Харбор 1953 г., и в программу был включен доклад Уотсона о ДНК. Чуть позже я выступил с лекцией в Рокфеллеровском институте в Нью-Йорке, которая, как говорят, вызвала немалый интерес, отчасти, думаю, потому, что энтузиазм подачи идей сочетался у меня с достаточно трезвой оценкой экспериментальных данных, примерно как и в статье, вышедшей в *Scientific American* в октябре 1954 г. Сидни Бреннер, только что защитивший в Оксфорде диссертацию под руководством Хиншелвуда, летом 1954 г. назначил себя нашим представителем в Колд Спринг Харбор. Он затратил некоторые усилия, чтобы донести наши идеи до Милислава Демереца, тогдашнего директора. (Сидни переедет из Южной Африки в Кембридж в 1957 г. Он станет моим ближайшим товарищем по работе, и мы почти двадцать лет будем трудиться в одном помещении.) Но не всех наша идея убеждала. Барри Коммонер (ныне экологический активист)[29] пылко настаивал, что физики используют упрощенческий подход к биологии, – тут он не был совсем неправ. Чаргафф, когда я приезжал к нему зимой 1953–1954 гг., сказал мне (с присущей ему прозорливостью), что наша первая статья в *Nature* интересна, но вот вторая, о значении всего этого для генетики, никуда не годится. Я был слегка удивлен, когда в 1959 г. за разговором с Фрицем Липманом (выдающимся биохимиком), организатором серии моих лекций в Рокфеллеровском институте, обнаружил, что он не понял нашей схемы репликации ДНК. (Выяснилось, что он общался с Чаргаффом.) К концу лекций, впрочем, он дал отменно ясное изложение наших идей в заключительном выступлении. Биохимик Артур Корнбенг говорит мне, что, когда он начинал изучать репликацию ДНК, он не верил нашей модели, но его собственные блестящие эксперименты скоро сделали его нашим приверженцем, хотя и всегда осторожным и критичным. Его исследования впервые дали надежное экспериментальное подтверждение, что две цепочки антипараллельны. В целом, мне кажется, нас неплохо услышали – лучше, чем Эвери, и безусловно намного лучше, чем Менделя.

Каково это – жить с открытием двойной спирали? Думаю, мы чуть ли не мгновенно сообразили, что натолкнулись на нечто важное. Джим утверждает, что я пошел в «Орел», паб через

дорогу, где мы каждый день обедали, и объявил всем, что мы раскрыли тайну жизни. Этого момента я не помню, но помню, как пришел домой и рассказывал Одилии, что мы, кажется, сделали большое открытие. Много лет спустя она говорила мне, что не поверила ни единому слову. «Ты всегда приходил домой и говорил что-то в этом роде, – сказала она, – так что, естественно, я не придала этому значения». Брэгг тогда валялся в постели с гриппом, но, как только он увидел модель и понял суть, немедленно загорелся энтузиазмом. Все прошлые разногласия были забыты, и он стал одним из наших самых горячих сторонников. К нам непрерывной толпой текли посетители – оксфордские ученые, в числе которых был Сидни Бреннер, так что Джим вскоре начал уставать от моего занудного энтузиазма. По правде говоря, временами его мучили сомнения, ему казалось, что все это лишь мираж, но экспериментальные данные из Королевского колледжа, когда мы наконец получили их, чрезвычайно порадовали. К лету наши сомнения по большей части рассеялись, и мы смогли окинуть структуру пристальным трезвым взглядом, отделив случайные черты (несколько неточные) от действительно фундаментальных свойств, которые, как показало время, были установлены верно.

Многие годы с тех пор прошли без особых потрясений. Дом в Кембридже на Португал-плейс, где я поселился с семьей, я назвал «Золотая спираль», а позже поставил перед домом простую латунную спираль, правда, одинарную, а не двойную. Она должна была символизировать не столько ДНК, сколько саму идею спирали. Я назвал ее «золотой» в том смысле, в каком Апулей назвал свой роман «Золотой осел», – в смысле красоты. Меня часто спрашивали, не собираюсь ли я покрыть ее позолотой, но мы только покрасили ее в желтый цвет.

И наконец, мне, вероятно, зададут личный вопрос: рад ли я, что это произошло, и произошло именно так? Могу лишь ответить, что меня радовал каждый миг этих событий, не только победы, но и поражения. Открытие, безусловно, помогло мне впоследствии пропагандировать идею генетического кода. Но мои личные ощущения лучше всего описывает цитата из блестящей и познавательной лекции художника Джона Минтона, которую я посетил когда-то в Кембридже. О своем творчестве он говорил так: «Важно присутствовать при создании картины». А это, по-моему, складывается отчасти из удачи, отчасти из здравого суждения, вдохновения и упорства.

В начале пятидесятых в Кембридже существовал небольшой, довольно замкнутый клуб биофизиков, называвшийся «Клуб Гарди» – в честь кембриджского зоолога из предыдущего

поколения, ставшего физическим химиком. Список первых членов клуба теперь звучит громко – он изобилует именами нобелевских лауреатов и членов Королевского общества, но в те дни мы все были еще молоды и по большей части не особенно знамениты. Мы могли похвастаться лишь одним членом Королевского общества (Алан Ходжкин) и одним депутатом палаты лордов (Виктор Ротшильд). Джима попросили сделать вечерний доклад перед этим избранным обществом. По обычаю, докладчика предварительно угощали обедом в Питерхаусе[30]. Кормили там всегда хорошо, но, помимо еды, докладчика накачивали хересом перед обедом, вином во время обеда и, если у него хватало удали согласиться, ликерами после. Я не раз видел, как докладчики пытаются удержаться на плаву и не потерять свою тему в алкогольном тумане. Джим не стал исключением. Несмотря ни на что, он сумел дать довольно внятное описание основных характеристик структуры и данных, подкрепляющих гипотезу, но, когда дело дошло до подведения итогов, он не сдюжил и потерял способность изъясняться. Слегка затуманенным взором он уставился на модель. «Красиво, видите же, как красиво!» – вот все, что он сумел выговорить. Но ведь это была правда.

7. Книги и фильмы о ДНК

Вот уже многие годы открытие двойной спирали привлекает внимание широких кругов общественности – от историков науки до голливудских режиссеров. В письменном виде эта история лучше всего изложена в книге Джима Уотсона «Двойная спираль». Впервые опубликованная в 1968 г., она стала бестселлером и по сей день пользуется читательским спросом. Она вызвала к жизни много интересных откликов, лучшие из которых собраны в комментированном издании, опубликованном издательством *Norton*. Чаргафф, что было вполне ожидаемо от него, не разрешил перепечатывать свою рецензию. Отличная рецензия на все эти рецензии написана Гюнтером Штентом – она уверенно и точно помещает саму книгу и ее разнообразных рецензентов в исторический контекст.

Помню, что в ходе работы над книгой Джим прочел мне одну главу, когда мы ужинали вместе в ресторанчике возле Гарвард-сквер. Мне было трудно принять его повествование всерьез. Я подумал: «У кого может возникнуть желание прочесть эту писанину?» Как же мало я знал о людях! Мое многолетнее погружение в увлекательные проблемы молекулярной биологии привело к тому, что я в некотором роде жил в башне из слоновой кости. Поскольку в моем кругу всех интересовали главным образом интеллектуальные стороны этих проблем, я, надо полагать, считал по умолчанию, что эти мотивы движут всеми. С тех пор я узнал людей лучше. Среднестатистического взрослого обычно увлекает лишь то, о чем он уже что-то знает, а уровень его знаний о науке нередко плачевен. Зато чуть ли не каждый знаком с причудами личностного поведения. Людям гораздо легче проникнуться историями соперничества, огорчений, вражды на фоне попоек, приезжих девиц и речной гребли, чем научной подоплекой.

Теперь я способен оценить искусство Джима, который не только сделал книгу увлекательной, как детектив (несколько читателей говорили мне, что были не в силах оторваться), но и сумел ввести туда на удивление много научного материала, хотя математическую составляющую, разумеется, пришлось выпустить. Неожиданностью оказалось лишь упоминание Джима о том, что он претендовал на Нобелевскую премию. Ни я, ни Макс Перуц, ни Джон Кендрю никогда не слышали, чтобы он об этом заговаривал, так что, если он и вправду помышлял о поездке в Стокгольм, он, должно быть, держал эти мысли при себе. Нам казалось, что его основным мотивом было научное значение проблемы. То, что

наше открытие заслуживает премии, пришло мне в голову только в 1956 г., и то лишь благодаря случайному замечанию Фрэнка Патнема, оброненному в разговоре со мной на эту тему.

К счастью, для тех, кто и вправду хочет знать, как все было на самом деле, есть более академичная литература. Роберт Олби в книге «Путь к двойной спирали» (*The Path to the Double Helix*) прослеживает историю от формирования идеи макромолекул до самого открытия. Книга Хораса Фриленда Джадсона под заглавием «Восьмой день творения» (вероятно, оно придумано издателем) в некоторых отношениях ярче, поскольку в ней обширно и дословно цитируются подлинные высказывания многих ученых. Начало его истории помещается ближе по времени к открытию двойной спирали, а продолжение занимает чуть более десятка лет – до расшифровки генетического кода. Обе книги толстые. Чтобы вчитаться в них, потребуется некоторое время, но они на данный момент дают самый полный и объективный обзор ранней истории классической молекулярной биологии.

В начале 1970-х ко мне явился ныне покойный Ронни Форакр, который хотел снять документальный фильм о нашем открытии. Джим и Морис согласились сняться. Съемки в Кембридже заняли дня три, небольшой кусочек был отснят в «Орле». После этого мы с Одилией устроили веселый праздник для съемочной группы у себя в «Золотой спирали» – настолько веселый, что Ронни пожалел, что не захватил с собой камеру, чтобы отснять несколько кадров для фильма. Сами съемки были утомительными, но приносили удовольствие. Лишь когда все осталось позади, до меня дошло, что в упоении я совершенно забыл про день рождения Одилии – ни прежде, ни потом со мной такого ни разу не случалось.

Ронни сделал две разные версии. Один фильм был более научным и предназначался для школ и университетов. Второй – для широкой публики. Со вторым у него возникли трудности. Он никак не мог придать фильму законченность и создал три различных варианта при участии Би-би-си. Последний вариант, с комментарием Айзека Азимова, я счел лучшим. То одна, то другая версия появлялась под маркой «Горизонт» в Англии или «Нова» в Штатах. С годами мы стали шутить на тему других возможных форматов. А если, например, сделать из него мюзикл? Сидни Бреннер придумал сценарий в жанре вестерна. Джиму отводилась роль одинокого ковбоя, Максу – телеграфиста, а мне – пароходного шулера! Любовно расписанные подробности немало повеселили слушателей.

У Джима были иные притязания. Он мечтал о

полнометражном биографическом фильме. С 1976 г. я жил в Южной Калифорнии и иногда встречался с представителями кинематографического мира. Был момент, когда нами вроде бы заинтересовалась *20th Century Fox*, но из этого ничего не вышло. Потом к нам явился Ларри Бахманн, солидный американский кинопродюсер. У меня не было особой охоты давать ему согласие. Ларри показал мне, Одилии и еще двум друзьям отрывок своего нового фильма «Чья это жизнь, в конце концов?»[31]. Затем он пригласил нас на просмотр «черновика» – смонтированной, но не вполне законченной версии фильма.

До приезда в Голливуд я решил сопротивляться любым попыткам снять фильм о нашем открытии двойной спирали и даже набросал письмо на подобный случай, но, посмотрев фильм, спродюсированный Ларри, изменил свое мнение. Он сумел рассказать о важной теме в серьезной тональности, уравновешенной частыми искрами юмора. Вскоре мы с Джимом завели себе голливудского агента и голливудского юриста. Мы навестили парочку других продюсеров, которые проявляли интерес, но они показались нам пародиями на «типичного» голливудского продюсера – их волновало главным образом то, как сделать из истории очередной блокбастер. Ларри, напротив, питал серьезный интерес к нашему открытию, однако больше всего его привлекали драматургия сюжета и набор характеров. И каких характеров! Наглый Юнец Со Среднего Запада, Болтливый Англичанин (который, стало быть, гений, потому что все гении либо болтают без умолку, либо рта не раскрывают), увешанные Нобелевскими премиями старики и, что прямо подарок, Эмансипированная Женщина, заслуги которой недостаточно признают. Вдобавок ко всему некоторые из персонажей по-настоящему ссорятся, чуть ли не до драки. Как приятно «чайнику» узнавать, что в конечном итоге, несмотря на то что наука – ужасно сложная для понимания штуковина, УЧЕНЫЕ ТОЖЕ ЛЮДИ – пусть даже слово «люди» относится скорее к поведению, свойственному всем млекопитающим, а не к чему-то специфичному для нашего вида, например, к математике.

Ларри не поленился ознакомиться с различной литературой об истории открытия и пообщаться со многими участниками событий. Чтобы он мог приступить к съемкам, требовалось составить и подписать длинный контракт, оговаривающий все возможные осложнения. Например, было точно прописано, какую долю доходов (если таковые появятся) мы должны получить в случае, если из фильма действительно сделают мюзикл. Насколько я помню, за нами также оставались авторские права на комиксы. Мы получили эти уступки потому, что режиссеры не

любят снимать фильмы о живых современниках, не заручившись их согласием на то, чтобы их изображали актеры. В противном случае существует опасность, что посреди съемок режиссер получит повестку в суд, а судебный процесс разорителен независимо от его исхода. Кое-какая степень защиты у нас была: мы могли подать на них в суд, если они припишут нам уголовные преступления или сексуальные извращения, но в случае ущерба профессиональной репутации компенсации нам не полагалось.

Вскоре нам пришлось узнать, что тут, как и во всех сферах жизни, кто платит, тот и заказывает музыку. На сценарий может уйти четверть миллиона долларов, тогда как все производство фильма обойдется порядка десяти миллионов долларов. Чем больше денег замешано, тем меньше у вас права голоса. «Надеюсь, вы понимаете, – сказал наш агент при первой встрече, – что они могут сочинить про вас все, что им угодно». Когда мы высказали свое недовольство Ларри, он просто ответил: «Вам стоит мне доверять», – и на какое-то время мы послушались.

И все же я сказал Ларри, что не верю, будто из этого получится полнометражный художественный фильм, – в истории не хватало секса и насилия. Несколько лет он с различными соавторами отчаянно старался написать подходящий сценарий, но в итоге все вышло так, как я и предсказывал. Окончательную версию спонсоры отвергли даже несмотря на то, что немножко секса и насилия в сюжет было привнесено – ради того, чтобы ярче его расцветить.

Очевидно, общее правило таково: чем более сложна подача истории, тем меньшую аудиторию она способна увлечь. История про ДНК просто не способна привлечь достаточно публики, чтобы окупить затраты на полнометражный фильм. Эта история скорее подходит для театра или независимого кино. Проблему усугубляет то, что среди потенциальных зрителей те, кто постарше, пусть и могли слышать про ДНК, с трудом представляют себе, что это такое, а для тех, кто помоложе, это старье, которое уже проходили в школе.

Ларри Бахманн живет теперь в прелестной усадьбе, в деревне в нескольких милях от Оксфорда[32]. Он получил право обедать в Грин-колледже, и его там так полюбили, что дали постоянное членство. Он занят реорганизацией оксфордского тенниса (будучи страстным теннисистом), поддержкой местных театральных постановок и даже дает консультации университету, как добывать финансы. Мы с ним то и дело встречаемся – либо в Оксфорде, либо в теннисном клубе Беверли-хиллз, – чтобы поболтать о том о сем.

В 1984 г. к нам с Джимом обратилась Би-би-си. Мик Джексон,

продюсер компании, хотел сделать докудраму об открытии ДНК. («Докудрама» означает нечто среднее между документальным фильмом и драмой.) Предполагалось, что она будет ближе следовать фактам, чем обычно принято в кино, но историю подадут так, чтобы сделать ее увлекательной для публики. Меня, Джима и других героев должны были играть актеры.

Мне импонировало, что на Би-би-си взялись что-то снять, в первую очередь потому, что их передачи известны основательностью и достоверностью. Джим поначалу одобрил затею, но позже отказался от сотрудничества, заявив мне, что, по его мнению, в исполнении Би-би-си фильм выйдет нудным. Что в представлениях Джима подразумевало увлекательность, он так и не сформулировал вслух.

Со мной общались и сам Мик Джексон, и сценарист Билл Николсон. Большую работу проделала Джейн Коллендер, которая близко познакомилась с участниками и подробностями истории. 106-минутный фильм, озаглавленный «История жизни», вышел в эфир в Англии 27 апреля 1987 г. Американская версия под заглавием «Двойная спираль» вышла на канале *Arts and Entertainment* в том же году. Джима играет Джефф Гольдблюм, меня – Тим Пиготт-Смит, Мориса – Алан Ховард, а Розалинду – Джульетта Стивенсон. Отзывы в большинстве были положительные, на Би-би-си посыпались телефонные звонки. Я слегка удивился тому, что фильм так понравился публике, но Мик сказал мне, что немалая доля британских зрителей была поражена тем, что ученые тоже люди. Когда я ответил, что, по-моему, после книги Джима эта мысль уже не нова, Мик указал, что многие телезрители, скорее всего, ее вообще не читали.

Фильм близко следует основным событиям нашей истории. Там показана Розалинда в Париже, вместе со своим другом и научным консультантом Витторио Луццати, до того как перебралась в Королевский колледж в Лондоне, где она будет заниматься ДНК в лаборатории Джона Рэндалла. В фильме несколько преувеличены различия между Парижем и Лондоном, с которыми столкнулась Розалинда, будучи женщиной. Трудности в рабочих отношениях Мориса и Розалинды показаны ясно. Мы видим Джима в Кембридже – как Макс Перуц приводит его в колледж и как он затем встречает меня. Неудача нашей первой попытки моделирования и реакция сотрудников Королевского колледжа прописаны отчетливо, хотя сцена, где нас ругает Брэгг, вымышлена. Среди прочих сцен присутствуют наша встреча с Чаргаффом и наш спор с Джоном Гриффитом о парах оснований. Вот дерзкий юный Питер Полинг, сын Лайнуса, приезжает в Кембридж. Вот он достает оттиск статьи своего отца с неверной

трехцепочечной моделью ДНК. Розалинда злится на Джима, когда он приезжает в Лондон показать ей статью Лайнуса. Морис, сочувствуя Джиму, показывает ему красноречивый снимок B-формы – его сделала Розалинда, но отбросила, погрузившись в изучение более детальных снимков A-формы. Зрители уже подготовлены заранее, дабы они могли оценить значение этого снимка – благодаря моей небольшой лекции Джиму о рентгеновской дифракции на спирали. Несомненно, лицезрение этого эффектного снимка побудило нас к действию, но в действительности большую часть сведений мы получили другими путями. Наконец, показывают, как Джерри Донохью объясняет нам, что у нас неверные формулы [таутомерические формы] оснований, и Джим наконец определяет верные пары. После этого модель фактически предрешена. Мы видим весьма бурную кульминацию, за которой следует поток посетителей, и модель двойной спирали вращается под возвышенную музыку. В финале Розалинда разглядывает модель, а Джим беседует со своей сестрой на мосту через реку Кем.

Мне трудно судить о достоинствах «Истории жизни», ведь я так тесно связан с реальными событиями. История, разворачивающаяся на экране, нравится едва ли не всем. Несмотря на стремление приглушить научную составляющую, ее там оказалось на удивление много, хотя сомневаюсь, понимает ли средний зритель, что ДНК – не короткая толстая молекула, а длинная и тонкая. Если бы мы придали своей модели нормальную длину, она бы вытянулась выше облаков. Построенная нами модель – лишь малая доля ее природной длины.

Критиковать Би-би-си за неточности в фактах было бы явно несправедливо. Любой интересующийся тем, «как было на самом деле», получит более достоверные сведения, обратившись к книгам, перечисленным выше. Задачей «Истории жизни» было передать сам характер открытия и показать в общих чертах, как оно происходило и как было воспринято.

Стараясь верно передать факты, Би-би-си в то же время не останавливалась перед тем, чтобы сливать воедино разные события или менять их местами. Так, наш с Морисом и Джимом разговор, который в фильме происходит в университетском саду у реки, на самом деле имел место у меня дома в столовой. Вечеринка с переодеванием в священников и вправду происходила у Питера Митчелла, но разговор между Джоном Гриффитом и мной состоялся не на этой вечеринке, а в тихом пабе. И с Чаргаффом мы познакомились не на университетском обеде. Но эти замены места действия представляются мне

совершенно оправданными, потому что они позволяют передать важные элементы сюжета и местной атмосферы, пусть даже и в вымышленных сочетаниях.

Есть более существенные ошибки. Как ни удивительно, я не верю, что Джим думал о правилах Чаргаффа, когда впервые верно определил пары оснований. Еще более серьезная ошибка – слова, вложенные в уста Розалинды, которая говорит Уилкинсу: «Ваша догадка может оказаться верной, а может и нет. Мы не узнаем, пока не закончим работу. А когда мы закончим, гадать не понадобится, потому что ответ будет известен. Так зачем гадать?»

На первый взгляд этот довод может показаться весомым, но он неверен. Как уже говорилось, рентгенограммы дают только половину нужных данных. Поэтому хорошая модель – на вес золота, в особенности если, как в случае ДНК, рефлексов на рентгенограмме не так много. Вряд ли Розалинда произнесла бы такие слова. Если бы это случилось, это свидетельствовало бы о том, что она недостаточно разбирается в проблеме, с которой столкнулась.

В фильме намекается, хотя и не говорится прямо, что Розалинда и ее парижский коллега были любовниками. Меня бы чрезвычайно удивило, если бы это была правда. Витторио, в реальности гораздо более яркая личность, чем в фильме, на самом деле был женат. Розалинда дружила с обоими Луццати, так же как впоследствии с Аароном Клугом и его женой, как со мной и Одилией. Думаю, Розалинде нравились такие отношения, потому что она могла и сотрудничать в научных вопросах с мужьями, и проводить досуг в компании обоих супругов. Она была дружелюбна и непринужденна без всякой опасности эротического увлечения. Витторио был в то время ее ближайшим научным консультантом, но у него было слишком мало опыта в расшифровке структур органических молекул методами Полинга, поэтому его консультации, внешне здравые, на самом деле несколько дезориентировали.

В подаче материала присутствуют любопытные огрехи. Сценарист Билл Николсон радостно ухватился за наш провал с первой моделью, поскольку он вписывался в стандартный драматический формат. По выражению сценариста – «принц встречает принцессу, принц теряет принцессу, принц возвращает принцессу», – иными словами, как он мне объяснил, неудача в середине действия вызывает зрительское сочувствие к двум «героям». Я не мог избежать мысли, что, когда мы допустили свой ляп насчет содержания воды, мы не думали о том, чтобы придать нашим трудам драматическую форму. Мы надеялись, что получили верную модель структуры.

Мелькание монтажных склеек туда-сюда между Лондоном и Кембриджем по мере приближения кульминации соответствует реальности, пусть нарастающее волнение и принадлежит точке зрения всезнающего повествователя, – но вся атмосфера концовки искажена в угоду театральности кульминации. Хотя мы и обрадовались, когда открыли двойную спираль, ни нам, ни кому-либо другому не пришло в голову расценивать это как невероятный успех. В реальности Джим переживал, что все может оказаться ошибкой и что мы снова остались в дураках. Соответственно, бурные поздравления – плод фантазии сценариста. Многие в то время говорили о нашей модели как о «любопытной» или «многообещающей», но мало кто был уверен, что двойная спираль – действительно верное решение. Еще непростительнее «литературный» поворот в финале. Мысль, будто Джим успокоился (во время вымышленного разговора на мосту с сестрой), добившись всего, чего хотел, не соответствует реальной жизни. Хуже того, эта сцена беспомощна перед лицом реальной «концовки» – двойная спираль была не концом, а началом, она вела к стольким догадкам о репликации генов, синтезе белков и т. д. Вот что нас волновало остаток лета и многие годы спустя. Разговоры о премиях и успехе зазвучали гораздо позже. Когда я в конце лета 1954 г. вернулся в Кембридж из Штатов, Совет медицинских исследований не удостоил меня ставки, хотя мне уже исполнилось тридцать восемь. Мне был предложен семилетний контракт; правда, через год или около того его сделали бессрочным (что в Совете равноценно ставке).

Что касается актеров, на мой взгляд, Джим в исполнении Джеффа Гольдблюма вышел слишком безумным и с непомерно раздутым пристрастием к женскому полу. «Мне же не сказали, что Джим не жевал жвачку», – сетовал Мик Джексон в разговоре со мной. Но если бы был повнимательнее, он бы заметил, что мало кто из ученых жует жвачку – даже если они нахальные молодые американцы. Природные манеры Джима были более сдержанны. Гольдблюм сумел передать их довольно удачно в сцене с ряженными, где его спрашивают, действительно ли он викарий (англиканский священник). Кстати, на реальном маскараде Джим ответил утвердительно. Его собеседница, молодая американка, полчаса пытала его на предмет духовного воспитания детей и была весьма разгневана, когда узнала, что никакой он не священник.

Если говорить о других актерах, то образы Макса Перуца, Раймонда Гослинга, Мориса Уилкинса, Питера Полинга и Элизабет Уотсон вышли узнаваемыми с первого взгляда, но больше всего впечатляет Джульет Стивенсон в роли Розалинды.

Она не только истинная центральная фигура фильма – она чуть ли не единственный персонаж, который выглядит по-настоящему *занимающимся* наукой, – но и внутренний мир ее раскрыт гораздо более многогранно, чем у большинства других героев. Думаю, такая трактовка образа Розалинды не случайна. Высказывания мисс Стивенсон, приведенные в *Radio Times*, свидетельствуют о глубоком понимании способностей и характера Розалинды. Более того, сценаристу удалось передать существо заблуждений Розалинды насчет лучшего метода решения проблемы.

Как в таком случае оценивать «Историю жизни»? Фильм безусловно справился с задачей показать тот очевидный факт, что научные исследования проводятся людьми – со всеми их достоинствами и слабостями. Там нет ни следа стереотипных представлений о бесстрастном ученом, разрешающем проблемы благодаря строгой логике. Фильм показывает, по крайней мере в общих чертах, как работает один из типов научного исследования, хотя чаще всего наука гораздо нуднее и не столь эффектна, как открытие двойной спирали. Он даже вводит, на элементарном уровне, некоторое количество базовых научных знаний. И, что важнее всего, он рассказывает нескучный сюжет в нескучном темпе, так, чтобы люди всех профессий могли увлечься и усвоить кое-какие из этих знаний в ходе просмотра. В целом, несмотря на все недостатки, «Историю жизни» следует считать удачей. Возьмись за фильм кто-то другой, он наверняка был бы гораздо хуже.

8. Генетический код

Когда очертания двойной спирали прояснились, встала следующая проблема: как она работает, как воздействует на остальные части клетки? В общих чертах ответ был уже известен. Гены определяли аминокислотную последовательность белков. Поскольку остов нуклеиновой кислоты выглядел упорядоченным, мы предположили – и это оказалось верным, – что именно последовательность оснований в нем и несет эту информацию. Так как ДНК находилась в ядре, а синтез белков, похоже, происходил вне ядра, в цитоплазме, мы подумали, что копия каждого активного гена должна как-то отправляться в цитоплазму. Поскольку цитоплазма изобиловала РНК, а явных следов ДНК в ней не было, мы решили, что «почтальоном» служит РНК. Было несложно объяснить, как отрезок ДНК создает РНК-копию – простейший механизм связывания пар оснований это позволял. Труднее было понять, как получившаяся матричная РНК (так ее называют сейчас) может управлять синтезом белков, тем более что этот процесс тогда был изучен крайне слабо.

Кроме того, существовала проблема информации. Нам было известно, что существует десятка два различных типов аминокислот – мелких единиц, из которых состоят белковые цепочки, – однако в ДНК и РНК присутствовали всего *четыре* различных основания. Одно из возможных решений состояло в том, что с нуклеиновой кислоты считываются по два основания за один прием. Это давало лишь 16 возможных комбинаций (4x4), что представлялось явно недостаточным. Другой возможный вариант – считывание по *три* основания одновременно. Это дало бы 64 (4x4x4) возможных сочетания четырех оснований А, Т, Г, Ц. Но это как будто слишком много.

Возможно, вам будет легче понять дальнейшие рассуждения, если я обрисую современное состояние знания о генетическом коде. К сожалению, словосочетание «генетический код» ныне используется в двух совершенно разных значениях. Непрофессионалы обозначают им всю генетическую информацию в организме. Молекулярные биологи, как правило, подразумевают под ним своего рода словарик, необходимый, чтобы соотнести четырехбуквенный язык нуклеиновых кислот с двадцатибуквенным языком белков, как азбука Морзе соотносит язык точек и тире с 26 буквами латинского алфавита. Я буду употреблять этот термин во втором смысле. Подробности см. в приложении В, где «словарик» представлен в форме таблицы. Рядовому читателю не обязательно вникать в тонкости этой

таблицы. Все, что вам нужно знать, – что генетическая информация считывается с неперекрывающихся групп по три основания одномоментно (у РНК набор оснований *А*, У, Г, Ц). Одна такая группа называется кодоном – этот термин ввел Сидни Бреннер. Оказывается, кодируются таким образом всего двадцать аминокислот. В стандартном коде на две аминокислоты приходится всего по одному кодону, многие кодируются двумя, одна – тремя, некоторые – четырьмя, а у двух аминокислот аж по шесть кодонов. Кроме того, имеются три кодона, обозначающие «конец цепочки» (с началом цепочки все несколько сложнее). В сумме получается как раз 64 кодона. Ни один кодон не остается неиспользованным.

С технической точки зрения такой способ трансляции правильнее, строго говоря, называть не «кодом», а «шифром» – так же, как азбука Морзе на самом деле не азбука, а шифр. В ту пору я этого не знал – к счастью, поскольку «генетический код» звучит куда заманчивее, чем «генетический шифр».

Важный пункт, который следует отметить: хотя в генетическом коде имеются определенные закономерности – в некоторых случаях аминокислоту кодируют два первых основания, третье же не задействовано, – в остальных отношениях его структура не имеет явного смысла. Вполне возможно, что она сложилась в ходе исторических случайностей отдаленного прошлого. Разумеется, все это было неизвестно на 1953 г., когда была открыта двойная спираль.

Мы с Джимом бегло касались проблемы синтеза белков в то лето, но куда больше нас волновала сама ДНК. Правильно ли мы определили структуру? Как именно она реплицируется? Так что серьезно мы к вопросу о белках не подступались.

Однажды нам пришло письмо из Америки, написанное крупным, круглым, незнакомым почерком. Оказалось, что его автор – физик и космолог Георгий Гамов – уже известен нам понаслышке, но содержание письма было для нас в новинку. Гамова заинтересовали наши публикации в *Nature*. (По правде говоря, у нас порой бывало ощущение, что на них больше обращают внимание физики, чем биологи.) Он сделал скоропалительный вывод, что матрицей синтеза белков служит сама структура ДНК. Он обратил внимание, что, если рассматривать ее с определенной точки зрения, в ней можно обнаружить двадцать различных видов выемок, заданных локальными последовательностями оснований. Так как цепочки белков образуются из двадцати видов аминокислот, он смело предположил, что каждой аминокислоте соответствует лишь один тип выемки.

Сидя в «Орле» и читая письмо Гамова, мы с Джимом сообразили, что так и не сосчитали точное количество типов аминокислот, присутствующих в белках. Оценить его напрямую было затруднительно, поскольку возможных аминокислот много, но в живых организмах встречаются лишь немногие из них, и то не все в белках. Специалисты по химии белков открыли свыше двадцати аминокислот в различных белках, но некоторые среди них, например, гидроксипролин, присутствовали лишь в одном-двух белках, а не в большинстве.

Гамов предложил собственную «волшебную двадцатку», но мы тут же заметили, что некоторые из его кандидатур неубедительны и что он, напротив, упустил кое-какие очевидные – например, аспарагин и глутамин. Прямо на месте мы составили собственный список. Не помню, разбирался ли Джим в тонкостях, но, к счастью, у меня на тот момент уже были обстоятельные познания во многом, что касалось структуры белков. Основная наша идея состояла в том, что аминокислоты, из которых предположительно состоят белки, следовало отнести либо к «стандартным», либо к «нестандартным». Всякая аминокислота, о которой было известно, что она встречается в широком спектре белков, включалась в набор стандартных. Аминокислоты, встречавшиеся в немногих и нетипичных белках, например, бромотирозин, мы зачисляли в нестандартные. Кроме того, мы исключали любые аминокислоты, которые, даже если встречались в составе полимеров клетки, до сих пор не были обнаружены в настоящих белках. К ним, например, относилась диаминопимелиновая кислота, присутствующая в клеточных стенках некоторых бактерий.

Мы не утверждали, что *всякий* белок должен включать *все* аминокислоты стандартного списка, поскольку в небольшой молекуле белка какая-либо из более редких аминокислот может отсутствовать просто по случайности – в силу того, что ее полипептидная цепочка состоит из малого числа аминокислот (например, в молекуле инсулина нет триптофана и метионина). К нашему удивлению, у нас получилось точно двадцать. Что замечательно, впоследствии наш список по существу подтвердился. Независимо от нас Дик Синг[33], один из изобретателей современной хроматографии, составил похожий список, но у него была одна лишняя «кандидатура» – цистин наравне с цистеином[34], что было явно неубедительно.

Стоит заметить, что все авторы учебников по биохимии предлагали списки гораздо длиннее. В начале столетия открытие каждой новой аминокислоты, встречающейся в белках, становилось событием. Те времена прошли, но романтика поиска

все еще витала. Новая аминокислота, если ее присутствие в белках удавалось подтвердить экспериментально, все еще считалась важным открытием и заносилась в учебники. Мысль, что может существовать стандартный набор аминокислот, а все остальные – в некотором роде отклонения, была чужда большинству биохимиков, хотя некоторые специалисты по белкам, несомненно, ее допускали, пусть и не выражали вслух. Ныне известно, что механизм синтеза белков весьма специфичен и может работать лишь с ограниченным набором аминокислот. Прочие, «нестандартные», получаются главным образом из стандартных путем модификации в ходе дополнительных процессов после того, как полипептидная цепь уже синтезирована.

Это красивый пример природной сложности, порожденной естественным отбором. Он показывает, как легко впасть в заблуждение, если избрать чересчур прямолинейный подход к биологическому вопросу. Конечно, нам повезло, что мы угадали верный стандартный набор с первой попытки. Это была удачная догадка, которая нуждалась в подтверждении множеством дополнительных экспериментов. Хотя биохимикам потребовалось несколько лет для того, чтобы ее подтвердить, никто не усомнился по-настоящему, что наш список верен. Несмотря на то что некоторые данные получались противоречивыми, наш список выдержал испытание временем. Из него исключили только формилметионин, используемый для начала синтеза цепочки ДНК у прокариот, а этого предвидеть мы попросту не могли.

Не помню, приложил ли Гамов к первому письму рукопись статьи (наверное, он прислал ее позже), но когда мы получили экземпляр – он у меня где-то валяется до сих пор, – мы с удивлением обнаружили, что Гамов вписал своим соавтором Томкинса. Гамов был знаменит в качестве популяризатора науки, с немного чудаковатым уклоном. Мистер Томкинс, гамовский «маленький человек», – персонаж ряда его книг, обычно фигурирующий в заглавии (например, «Мистер Томкинс познает атом»). Увы, к моменту публикации статьи мифического мистера Томкинса изгнал суровый редактор.

«Код» Гамова был причудлив в нескольких отношениях. Каждая аминокислота кодировалась тройкой оснований (а точнее, несколькими тройками, связанными симметрией), но тройки, кодирующие последовательные аминокислоты, перекрывались. Например, если отрезок последовательности выглядел как …ГГАЦ…, то комбинация ГГА кодировала одну аминокислоту, а ГАЦ – следующую. Естественно, это накладывало ограничения на аминокислотную последовательность. Некоторые

последовательности не могли быть закодированы таким способом. Это не было очевидно, поскольку Гамов не знал, какой из его триплетов какую аминокислоту кодирует. Вопрос оставался открытым и требовал экспериментального выяснения. В то время, хотя аминокислотный *состав* многих белков был уже установлен, по крайней мере приблизительно, последовательности были известны лишь фрагментарно (Фред Сэнгер еще не закончил работу над расшифровкой последовательности двух цепочек инсулина), так что данных для проверки теории Гамова было не слишком много.

У нас с Джимом имелся ряд возражений против идей Гамова. Мы сомневались, что выемки в молекуле ДНК годятся для осуществления подобной задачи. Нас смущали его постулаты о симметрии, и мы не одобряли идею, что ДНК напрямую кодирует белки. РНК казалась более вероятной кандидатурой, но, может быть, РНК была способна укладываться в структуру, образующую нужные впадины. Гамов неявно ввел одно ограничение, которое представлялось вполне естественным. Связанные в цепочку аминокислоты оказываются друг от друга на близком расстоянии – всего около 3,7 ангстрем (длина сильной связи между атомами обычно колеблется между 1 и 1,5 ангстремами). Однако комбинация из трех оснований намного длиннее. По этой причине перекрывающийся код, позволяющий сократить это расстояние, выглядел более правдоподобным, несмотря на ограничения, которые он накладывал на возможные аминокислотные последовательности.

Гамов внес и другой вклад. Мы осознали, что расшифровка кода может рассматриваться как абстрактная проблема, отвлеченная от реальных биохимических тонкостей. Возможно, изучая ограничения аминокислотных последовательностей по мере того, как они становятся известны, и наблюдая, как мутации влияют на ту или иную последовательность, можно взломать код без знания всех промежуточных биохимических ступеней. Такой подход представляется естественным физику, столкнувшемуся со сложностями химии и биохимии, хотя ради справедливости по отношению к Гамову нужно признать, что его идеи изначально основывались на нашей модели двойной спирали, а не на одних абстракциях.

Зимой 1953–1954 гг., когда я работал в Бруклинском политехническом институте – это была моя первая поездка в Штаты, – я сумел опровергнуть все возможные варианты гамовского кода, опираясь на те немногие данные о последовательностях, которыми тогда располагала наука, и исходя из допущений (по сути, необоснованного), что код

«универсален» – то есть одинаков для всех живых организмов.

Следующим летом мы с Джимом провели три недели в Вудс-хоул. Там были Гамов с женой – они жили у Альберта Сент-Дьердьи, во флигеле у моря. (Сент-Дьердьи, венгр по происхождению, получил Нобелевскую премию в 1937 г., главным образом как первооткрыватель витамина С). К тому времени Гамов познакомился со многими исследователями, интересовавшимися проблемой кода, и в первую очередь с Мартинасом Ичасом[35] и Алексом Ричем. По вечерами мы с Джимом часто приходили к флигелю – посидеть с Гамовым на берегу, обсудить всевозможные аспекты проблемы кода, просто потрепаться или посмотреть, как Гамов показывает карточные фокусы любой подвернувшейся симпатичной девушке. Темп научной жизни в те времена был далеко не столь лихорадочным, как в наши дни.

К тому времени мы достаточно тесно сошлись с Гамовым и стали звать его Джо. Его звали Георгий, но в письмах он подписывался Geo. Он почему-то считал, что это произносится «Джо», и его стали так называть в кругу друзей. Мы привыкли к его детскому почерку, его типично русской привычке пропускать артикли *a* и *the*, его орфографическим ошибкам. Мы думали, что причина ошибок – то, что ему приходится писать на иностранном языке, но позже узнали, что на родном русском у него такие же проблемы с правописанием. Кроме того, нас поразила его машина – большой белый кабриолет с красными сиденьями. Он сказал мне, что треть его дохода составляет зарплата научного работника, треть приносят книги и еще треть – консультирование; таким образом, чрезмерно дорогая машина отчасти получила объяснение. Он был приятным и дружелюбным, несмотря на то что его возраст и положение были солиднее нашего. Он отстаивал теорию происхождения Вселенной в результате Большого взрыва – среди прочего, он предсказал существование реликтового излучения, которое тогда еще не открыли. Католическая церковь предпочитала его теорию конкурирующей теории «непрерывного творения», выдвинутой Голдом, Бонди и Хойлом. И все же я слегка удивился, когда он сказал мне, что обменивается репринтами с папой римским через канцелярию Святого престола.

Гамов любил пропустить стаканчик виски. Хотя тогда я этого не замечал, он, вероятно, уже ступил на скользкую дорожку к алкоголизму. Я ничуть не удивился, получив по почте письмо, написанное его узнаваемым почерком и приглашавшее на «праздник РНК с виски и твистом», который должен был состояться у него дома через несколько дней. Зайдя к нему в

следующий раз, я поблагодарил его за приглашение, но оказалось, что он знать не знает ни о каком празднике. К его недоумению, письма от принявших приглашение продолжали поступать. Их передавал из большого дома Альберт Сент-Дьердьи. Естественно, Джо заподозрил, что виновником был сам Сент-Дьердьи, но тот все отрицал. «Ей-богу, это не я», – ответил он. Джо был сконфужен, и я понял: надо что-то делать. Мне потребовалось не так много времени, чтобы обнаружить, что одним из авторов розыгрыша был Джим. Обычно он не был склонен к розыгрышам, но его учитель Макс Дельбрюк пользовался скандальной славой по этой части. Вторым шутником оказался племянник Альберта, Эндрю Сент-Дьердьи. Я заключил дипломатическое соглашение. Джим и Чули (домашнее прозвище племянника) обязались выставить пиво, с Джо причиталось виски. Вечеринка прошла чрезвычайно успешно, и почти все приглашенные явились.

Тем временем Джо в присущей ему манере основал странную организацию – Галстучный клуб РНК. Это было весьма элитарное общество: кого туда принимать, решал Гамов. Клуб состоял всего из двадцати членов, по числу аминокислот, и каждый из них получал не только галстук, изготовленный по рисунку Гамова галантерейной фирмой в Лос-Анджелесе (это организовали Джим Уотсон и Лесли Орджел), но и булавку к нему, на которой было написано сокращенное название соответствующей аминокислоты. Мне, кажется, достался «Тир» – тирозин, но не помню, дошла ли до меня сама булавка. Клуб никогда не собирался очно, но у него существовал список должностей. Джо Гамов был назначен Синтезатором, Джим Уотсон – Оптимистом, а я – Пессимистом. Мартинаса Ичаса назначили Архивариусом, а Алекса Рича – Лордом-хранителем печати. Как выяснилось, клуб служил механизмом письменного обмена спекулятивными идеями между заинтересованным меньшинством. После возвращения в Англию осенью 1956 г. я написал для клуба статью, в которой анализировал соображения Гамова, обобщал их и выдвигал идею, которая впоследствии оказалась важной, – адапторную гипотезу.

Статья называлась «О вырожденных матрицах и адапторной гипотезе» (*On Degenerate Templates and the Adaptor Hypothesis*). Основная мысль ее состояла в том, что чрезвычайно трудно представить себе, как ДНК или РНК в любой мыслимой форме может обеспечить прямые инструкции к синтезу боковых цепочек двадцати стандартных аминокислот. Однако любая структура, по-видимому, имела определенные закономерности расположения групп атомов, которые могли образовывать водородные связи. Поэтому я предложил теорию, согласно которой существовало

двадцать адапторов (по одному на каждую аминокислоту) наряду с двадцатью особыми ферментами. Каждый фермент присоединял определенную аминокислоту к соответствующему адаптору. Эта комбинация затем отражается на матрице РНК. Молекула-адаптор может вписаться только в те места на матрице нуклеиновой кислоты, где она способна образовать водородные связи, необходимые, чтобы она прикрепилась. Вписавшись, она поднесет аминокислоту как раз к нужному месту.

Из этой мысли следовало несколько выводов. Здесь я подчеркну один из них – что генетический код может иметь практически *любую* структуру, поскольку конкретные детали зависят от того, какая аминокислота каким адаптором переносится. Это соответствие, скорее всего, установилось на очень раннем этапе эволюции и, возможно, случайным образом. По причине этого пессимистического вывода статья открывалась цитатой из малоизвестного персидского автора XI века: «Ибо сильнее всего сбивается с пути тот, кто ищет пути там, где его нет»[36], – а завершалась замечанием: «В достаточно изолированных условиях Кембриджа мне, надо признаться, часто не хватает духу, чтобы взяться за проблему кода».

Статья была разослана членам Галстучного клуба РНК, но так и не вышла в настоящем журнале. Это самая резонансная из моих напечатанных статей. Позже я опубликовал краткую заметку с изложением этой идеи, где условно допускал, что адаптором может быть маленький отрезок нуклеиновой кислоты. Вскоре выяснилось, что Малон Хогланд, биохимик из Гарвардской медицинской школы, независимо получил экспериментальные свидетельства в поддержку моей гипотезы. В наши дни каждому молекулярному биологу известно, что данную функцию выполняет семейство молекул, которые теперь называют транспортными РНК. По иронии судьбы, я не сумел с ходу распознать в этих молекулах транспортной РНК искомый адаптор, потому что они были значительно крупнее, чем я ожидал, но вскоре я убедился, что мой скепсис безоснователен. Вскоре после этого Малон приехал на год в Кембридж, и мы вместе занялись опытами с транспортной РНК. Мы работали в маленькой комнатке на верхнем этаже в Мольтеновском институте[37], которую директор любезно уступил нам в пользование, пока она временно пустовала.

В этот период теоретики усиленно бились над попытками разрешить проблему кода – в первую очередь Гамов, Ичас и Рич. Гамов и Ичас выдвинули идею «комбинаторного кода», где *порядок* оснований в триплете не имел значения, а важна была только их комбинация. Хотя эта гипотеза была неправдоподобна

со структурной точки зрения, в ней что-то было, поскольку возможных комбинаций из четырех элементов, взятых по три, получается как раз двадцать. Но по-прежнему оставалось совершенно неясным, как соотнести каждую аминокислоту с комбинацией оснований.

Ученые всё еще думали, что код должен быть перекрывающимся, поэтому поиск ограничений на аминокислотную последовательность продолжался. По мере того как открывали новые последовательности, их добавляли к уже известным, но не находилось ни малейших признаков того, что какие-либо последовательности запрещены, пусть поначалу данные и были чересчур скудными, чтобы мы могли быть уверены в том, что ничего не упустили. Внимание было сосредоточено в основном на соседних аминокислотах. Комбинаций из двух аминокислот возможно общим счетом 400 (20x20). *Любая* перекрывающаяся тройка могла бы кодировать лишь 256 (64 возможных тройки, помноженных на 4), так что код подобного рода должен был иметь ограничения. Сидни Бреннер сообразил, что этот довод можно усилить. С любым триплетом могли соседствовать по одну сторону лишь четыре других триплета. Например, если речь идет о триплете ААТ, то предшествовать ему могли только ТАА, ЦАА, ААА и ГАА, тогда как следовать после него – только АТТ, АТЦ, АТА и АТГ, если принять, что код перекрывается. Следовательно, если в известных последовательностях у определенной аминокислоты окажется девять и более «соседей», следующих после нее, значит, ее кодирует не менее трех триплетов, поскольку два триплета дают лишь восемь. Сидни сумел показать, что необходимое количество триплетов существенно превышает 64 и что, следовательно, *все* перекрывающиеся варианты триплетного кода невозможны. Это рассуждение исходило из посылки, что код «универсален» – то есть одинаков для всех организмов, для которых получены экспериментальные данные, – но оно было достаточно убедительно, чтобы мы практически уверились в ошибочности идеи перекрывающегося кода.

Это не отменяло геометрического затруднения. Как могла в процессе синтеза белков одна аминокислота оказаться достаточно близко к другой для соединения в цепочку, если кодирующие их триплеты не перекрывались и, следовательно, были разделены некоторым расстоянием? Сидни предположил, что у постулируемых адапторов имеется гибкий хвостик, к концу которого присоединяется нужная аминокислота. В ту пору мы с Сидни не рассматривали эту идею слишком серьезно и называли ее «авось-теорией», подразумевая, что можно представить себе по

крайней мере один способ, которым природа могла бы разрешить эту проблему, так что незачем на данном этапе переживать, каков в действительности правильный ответ, тем более что перед нами стояли более важные задачи. В данном случае, как оказалось, Сидни был прав. У каждой транспортной РНК в самом деле есть гибкий хвостик, к которому присоединяется аминокислота.

В скобках позволю себе заметить, что английская школа молекулярной биологии, когда ей нужно как-то назвать новое понятие, обычно использует общеизвестное английское слово, такое как «бессмысленный» (*nonsense*) или «перекрывающийся» (*overlapping*), тогда как парижане любят сочинять слова с латинскими корнями, например, «капсомер»[38] (*capsomere*) или «аллостерическая регуляция»[39] (*allosterie*). Бывшие физики, например, Сеймур Бензер, обожают придумывать слова, оканчивающиеся на «-он»: «мутон», «рекон», «цистрон»[40]. Новые слова зачастую быстро входили в обиход. Однажды молекулярный биолог Франсуа Жакоб уговорил меня выступить с докладом в парижском клубе физиологов. По тогдашним правилам все доклады следовало делать на французском. Меня не обрадовало это предложение, ибо с французским у меня совсем плохо, но Франсуа дал понять Одилии (одинаково хорошо говорившей на английском и французском), что, если я соглашусь, она тоже получит возможность съездить в Париж, так что вскоре мне пришлось сдаться. Я решил выступить по вопросу генетического кода, пребывая в убеждении – как оказалось, ложном, – что осилю доклад, написав основные положения мелом на доске. Но вскоре стало ясно, что говорить по-французски мне придется, чтобы объяснить суть идей, так что я начал с того, что надиктовал весь доклад секретарше (обычно я использую для докладов заметки). Затем я выкинул оттуда все шутки, потому что даже при выступлении перед секретаршей обнаружил, что мои импровизированные анекдоты неуместны, и понял, что вряд ли смогу прочесть их бесстрастно. Затем Одилия перевела доклад на французский, рукопись ее была перепечатана на машинке и повсюду расставлены ударения, чтобы мне было легче читать. Однако возникла проблема, как перевести термин «перекрывающиеся». Как это будет по-французски? В конце концов Одилия вспомнила подходящее слово, и мы выехали в Париж. Я настолько сомневался в этом странном слове, что по прибытии спросил у Франсуа, какое слово *у них* используется в значении «перекрывающиеся». «А, – ответил он, – мы просто говорим *пере-кри-ваю-щиеся*».

Я был бы рад похвастаться, что доклад прошел успешно, но не могу. Начал я достаточно гладко, старательно зачитывая, но по

мере того как входил в раж, мое произношение становилось все более диким. Обсуждение – в основном на французском – далось мне крайне тяжело. После доклада я спросил Франсуа, как я выступил. «Не *так уж* плохо, – тактично отозвался он, – только непохоже *на себя*». Я понял, что он имеет в виду: ни спонтанности, ни юмора. С тех пор я ни разу не пытался делать доклады на иностранных языках, хотя мое французское произношение со временем и улучшилось.

Стало ясно, что код не перекрывается, но из-за этого тут же встала новая проблема. Если код читался как последовательность неперекрывающихся триплетов, как узнать, где границы между триплетами? Иначе говоря, если мы представим себе, что нужные тройки разделены запятыми (например, АТЦ, ЦГА, ТТЦ), откуда клетка знает, где ставить «запятые»? Очевидная мысль, что считывание начинается с начала (где бы оно ни находилось) и продвигается шагами по одной тройке за раз, казалась слишком простой, и я решил (ошибочно), что должно быть какое-то другое решение. Мне пришло в голову попытаться смоделировать код со следующими характеристиками. При наличии определенной рамки считывания все триплеты будут «осмысленными» (то есть кодирующими ту или иную аминокислоту), тогда как все триплеты, считывающиеся вне рамки (расположенные в местах воображаемых «запятых»), будут «бессмысленными» – то есть у них не будет адаптора и потому они не смогут кодировать никакую аминокислоту. Я рассказал об этой идее Лесли Орджелу, который тут же отметил, что в таком коде *максимальное* количество кодирующих триплетов будет равняться 20. Комбинация типа AAA должна быть бессмысленной, поскольку последовательность AAA может читаться с любым сдвигом. (К тому времени мы уже приняли по умолчанию, что любая аминокислота может следовать за каждой.) Это исключало 4 из 64 триплетов. Если триплет XYZ кодирующий, то круговые перестановки YZX и ZXY должны быть некодирующими, так что максимальное число кодирующих триплетов равняется 60 : 3 = 20. Вопрос был в том, существует ли набор из 20 триплетов с подобными свойствами. Я валялся в постели с тяжелой простудой, но обнаружил, что по крайней мере 17 насчитать могу легко. Лесли указал на эту проблему Джону Гриффиту, который насчитал 20 с подходящими свойствами. Мы вскоре обнаружили несколько других решений (плюс множество перестановок), так что сомнения отпали: такой код возможен. Мы даже изобрели убедительный довод, объясняющий, чем он полезен.

Проблема, как получить искомые двадцать кодирующих триплетов, в действительности не самая трудная. Чуть позже я

купил билет на ночной рейс из Штатов в Англию. В ожидании посадки я встретил космолога Фреда Хойла и разговорился с ним. Он спросил меня, чем я занимаюсь, и я объяснил ему идею кода «без запятых». На следующее утро, когда самолет приближался к английскому побережью, Хойл подошел к моему креслу с решением – он обдумал его за ночь.

Естественно, идея «кода без запятых» привела нас с Орджелом и Гриффитом в восторг. Она выглядела так красиво, можно сказать, элегантно. На входе – волшебные числа 4 (количество оснований) и 3 (триплет), на выходе – волшебное число 20, число аминокислот. Без дальнейших хлопот мы записали свои соображения для Галстучного клуба РНК. И все же меня одолевали сомнения. Я понимал, что у нас нет *иных* свидетельств в пользу кода, кроме эффектного совпадения числа 20. Но если объявится какое-то другое число, то нам придется отбросить эту идею и искать другой вариант кода, который давал бы 20 аминокислот, так что само по себе число 20 не было доказательством.

Несмотря на мои тревоги, новая гипотеза кода привлекла внимание. После того как четверо исследователей поинтересовались, можно ли сослаться на нашу работу (записка для Галстучного клуба РНК не приравнивалась к публикации), мы решили написать статью для «Трудов Национальной академии наук США», где она и вышла в 1957 г. Пересказ ее даже появился в популярной книге «Виток жизни» (*The Coil of Life*), написанной Рут Мур, хотя эта книга вышла лишь в 1961 г., когда мы уже разочаровались в этой идее.

Так как модель «кода без запятых» отводила на каждую аминокислоту только по одному триплету, то предполагалось, что можно, зная, какой аминокислоте какой триплет соответствует, определить, из каких оснований состоит ДНК – исходя из того, что все они кодируют белки, – опираясь на среднестатистический аминокислотный состав белков. Так как состав белков у всех организмов весьма похож (хотя мы уже знали о существовании небольших различий), это подразумевало, что молекулы ДНК у всех видов по составу близки. По мере накопления данных, в особенности о разнообразных типах бактерий, становилось ясно, что это вовсе не так. Разумеется, количество аденина всегда равнялось количеству тимина (А = Т), поскольку этого требовал закон комплементарности, и по этой же причине гуанина было столько же, сколько цитозина (Г = Ц), но сама по себе структура ДНК не накладывала никаких ограничений на соотношение (А + Т): (Г + Ц), и это соотношение, как оказалось, значительно варьирует от организма

к организму. Следовательно, «код без запятых» был ошибочным решением.

Удары, окончательно похоронившие его, пришли с двух сторон. Наши собственные исследования мутаций с фазовыми сдвигами, о которых будет рассказано в гл. 12, поставили его под сомнение, но более решительный удар нанес Маршалл Ниренберг, показавший, что полимер из одного урацила (простейшая форма РНК) кодирует полифенилаланин (см. с. 222) – ведь в рамках «кода без запятых» триплет УУУ должен был быть некодирующим. Итоговая расшифровка генетического кода, подтвержденная неоднократно различными методами, решительно доказала, что вся идея была ошибочной. Правда, можно допустить, что такой принцип мог сыграть некоторую роль на заре возникновения жизни, когда код только начал эволюционировать, – но это чистой воды домыслы.

Идея «кода без запятых» привлекла внимание специалистов по комбинаторике, в особенности Сола Голомба. Нам так и не удалось разрешить проблему исчисления всех возможных вариантов четырехбуквенного кода с перекрывающимися триплетами, хотя мы нашли не одно решение. Решение было разработано Голомбом и Уэлчем с помощью очень простого соображения (до которого нам самим стоило бы додуматься), послужившего ключевым звеном доказательства. Примерно в то же время проблему независимо решил голландский математик Х. Фрейденталь.

В конце концов код (см. приложение Б) был расшифрован экспериментальными, а не теоретическими, методами. Основной вклад внесли команды Маршалла Ниренберга и Гобинда Хораны. Существенную роль сыграла также команда под руководством Северо Очоа, уже нобелевского лауреата на тот момент. По мере выяснения кода делались попытки угадать целое по кусочку, но большей частью неудачные. В некоторых отношениях код воплощает основу молекулярной биологии, как таблица Менделеева воплощает основу химии. Но между ними есть глубокое различие. Периодическая таблица, вероятно, верна для любой точки во Вселенной и тем более работает в тех местах, где температура и давление близки земным. Если же в других мирах есть жизнь и даже если эта жизнь состоит из нуклеиновых кислот и белков (что вовсе не обязательно), ее код, скорее всего, будет значительно отличаться. Даже здесь, на Земле, некоторые организмы демонстрируют мелкие различия. Генетический код, как и сама жизнь, не свойство вечной природы вещей, а – по крайней мере отчасти – продукт случайности.

9. Пептидная дактилоскопия

В предыдущей главе я рассказывал о различных попытках теоретического разрешения проблемы кода. В этой главе я расскажу об экспериментальных подходах. Вопрос оставался по сути тем же: управляют ли гены (ДНК) синтезом белков? И если да, то как?

В наши дни представляется вполне очевидным, что аминокислотная последовательность белка определяется генетически, и в первую очередь последовательностью оснований в цепочке ДНК (или РНК), но это не всегда было очевидно. После открытия двойной спирали эта идея вызывала больше симпатий, так что мы с Джимом стали принимать ее как должное. На следующем этапе требовалось доказать, что ген и белок, который он кодирует, коллинеарны. То есть что последовательность оснований в этом отрезке нуклеиновой кислоты пошагово соответствует последовательностям аминокислот в том белке, который он кодирует, подобно тому как последовательность, записанная азбукой Морзе, коллинеарна соответствующему тексту на английском.

В то время прямое секвенирование как ДНК, так и РНК представлялось безнадежной затеей, но мы полагали, что при благоприятных условиях можно задать набор мутаций в пределах одного гена, используя обычные генетические методы. Поскольку генетические расстояния были, по-видимому, невелики, ожидаемая частота рекомбинаций должна была быть существенно ниже, чем та, с которой обычно имеют дело генетики. Из этого следовала необходимость изучить большое количество потомства, а значит, нужно было использовать какой-то микроорганизм, например, бактерию или вирус.

Рассортировав мутантные последовательности, на следующем этапе можно было бы соотнести изменения в аминокислотах с каждой мутацией. Хотя секвенирование белковой цепочки тогда оставалось еще трудоемким, Фред Сэнгер продемонстрировал, что оно возможно, и мы ожидали, что, если взять белковую молекулу малых размеров, эта задача не окажется непосильной.

Однажды летом 1954 г., сидя на траве в Вудс-хоул, я изложил эти идеи польскому генетику Борису Эфрусси. Борис, работавший тогда в Париже, особенно интересовался генами дрожжей, которые как будто находились вне клеточного ядра. Теперь мы знаем, что такие цитоплазматические гены принадлежат ДНК митохондрий клетки, но в ту пору о них было известно лишь то, что они ведут себя иначе, чем ядерные гены. Борис разозлился. «С

чего вы взяли, – осведомился он, – что аминокислотная последовательность кодируется не цитоплазматическим геном? Может быть, единственная функция ядерных генов в том, чтобы задавать нужную укладку белка?»

Может быть, Борис и сам в это не верил (я не поверил точно), но его вопрос заставил меня осознать, что сперва нам нужно продемонстрировать влияние *единичной* мутации в ядерном гене на аминокислотную последовательность белка, которую он кодирует, – возможно, изменение всего лишь одной аминокислоты. По возвращении в Кембридж я решил, что этим и нужно заняться на следующем этапе.

Какой организм использовать, какой белок изучать, было непонятно. Вскоре к нам в Кавендишскую лабораторию пришел работать Вернон Инграм. Его основная задача состояла в том, чтобы добавлять тяжелые атомы к молекулам гемоглобина или миоглобина для облегчения работ с дифракцией, но вместе с ним мы решили подступиться к генетической проблеме. Мы догадались, что на начальном этапе нам не нужно полное картографирование гена. Все, что нам требовалось, – чтобы генетической информации хватило для доказательства того, что мутация наследуется по-менделевски и, следовательно, относится к ядерному гену. Не требовалось и определять местоположение измененной аминокислоты в белковой последовательности. Нужно было лишь продемонстрировать, что в последовательности имеет место изменение, вызванное мутацией. Мы считали, что это облегчит задачу, поскольку в таком случае от нас требовалось всего лишь изучить аминокислотный *состав* белков. Если молекула белка была достаточно небольшой, при везении мы могли бы установить и совсем малое изменение, на уровне единственной аминокислоты.

Как наиболее легкодоступный для работы белок, мы выбрали лизоцим. Лизоцим – фермент, впервые описанный Александром Флемингом, первооткрывателем пенициллина; молекула его небольшая, по свойствам основная (то есть положительно заряженная). Флеминг доказал, что этот фермент присутствует в слезах и что его много в яичном белке. Он лизирует (разрушает) определенный класс бактерий и в обоих случаях служит защите от инфекции. Одна из бактерий к нему особенно чувствительна и потому может использоваться как тест на присутствие этого белка.

Основным объектом наших опытов был яичный белок, но мы пробовали работать и с человеческими слезами. Каждое утро, когда я приходил в лабораторию, лаборантка брала образец моих слез. Не будучи актером, я не мог так запросто заплакать по

заказу, поэтому лаборантка подносила мне к глазу кусочек сырого лука. Я склонял голову набок, чтобы слеза не утекла в нос, и лаборантка ловила ее пастеровской пипеткой, когда она стекала с другого уголка глаза. И все равно было трудно получить больше одной-двух капель, хотя я обнаружил, что, если думать о грустном, это помогает. Как ни странно, печальные или трагические события не вызывают у меня непроизвольных слез, зато от хеппи-эндов я реву неудержимо. Допустим, невеста в финале торжественно шествует к алтарю под ликующие звуки органа. Я буду обливаться слезами, при этом сгорая от стыда.

Действие одной-единственной слезы поразительно. Слабая взвесь бактерий, которую мы использовали, на вид достаточно мутная, хотя и не такая густая, как молоко. Добавьте одну слезу, взболтайте пробирку, и в одно мгновение взвесь станет совершенно прозрачной. Все бактерии лизированы, поэтому резко упало рассеяние света, из-за которого жидкость выглядела мутной. Разумеется, мы использовали более точные количественные оценки, но в основе наших тестов лежало по существу то же явление.

Поскольку у куриного лизоцима сильный положительный заряд, в отличие от всех других белков яичного белка, можно кристаллизовать его *в самом яичном белке*, без последующей очистки. Биохимика поражает вид кристаллов, сидящих в загустевшем, клейком яичном белке. По этой же причине лизоцим можно было достаточно легко изолировать с помощью простейшей ионообменной колонки, которую как раз тогда разработали для фракционирования белков.

Я был бы рад похвалиться тем, что мы обнаружили мутантный ген, но на самом деле у нас ничего не вышло. Мы исследовали лизоцим довольно примитивными методами, рассматривая, по сути, его заряд и то, как он поглощает ультрафиолет, однако нам с ходу удалось показать, что куриный лизоцим отличается от лизоцима цесарок, а оба они, в свою очередь, – от лизоцима моих слез. Хотя мы изучили с десяток пород кур, любезно предоставленных здешним специалистом по генетике домашней птицы, и общим счетом около сотни яиц, мы так и не обнаружили никакой разницы между ними. Мы проанализировали слезы нескольких сотрудников лаборатории, но у всех они были похожи. Я захотел взять для анализа слезы моей младшей дочки Жаклин, которой тогда было два годика, но Одилия воспротивилась. Как! Использовать ее бесценное чадо для опытов! Мне было строго-настрого запрещено даже пытаться.

Наверное, мы бы продолжали в том же духе, но тут наступил прорыв. Макс Перуц занимался гемоглобинами, в том числе

человеческим. За несколько лет до того Гарви Итано и Лайнус Полинг продемонстрировали, что гемоголобин человека, страдающего серповидноклеточной анемией, при электрофорезе ведет себя не так, как нормальный гемоглобин. Полинг верно определил, что это заболевание генетическое. Один из его коллег в Калифорнийском технологическом институте вычислил аминокислотный состав и сообщил о том, что различий между здоровым гемоглобином и гемоглобином при серповидноклеточной анемии нет. Это был дурно сформулированный вывод. Он имел в виду, что не смог заметить достоверной разницы в составе, но молекулы гемоглобина довольно крупные, так что при его приблизительной методике одну-единственную аминокислотную замену можно было запросто упустить.

Сэнгер изобрел метод, который он назвал пептидной дактилоскопией (*fingerprinting proteins*). Он разлагал белок с помощью фермента (трипсина), разрезающего полипептидную цепочку строго в определенных местах. Небольшое количество фрагментов пептидной цепи, полученное таким образом, подвергалось затем двумерной бумажной хроматографии, чтобы рассортировать их и разложить на бумаге. Вернон догадался, что это и есть тот метод, которого ему не хватало, чтобы отловить мелкие изменения в молекуле белка. Максу повезло получить гемоглобин больного серповидноклеточной анемией, и он поделился им с Верноном для анализов. К его радости, «отпечатки» пораженного и здорового гемоглобина отличались на одну позицию в одной из субъединиц белка.

Вернон сумел выделить измененный пептид, определить его последовательность и доказать, что разница вызвана заменой единственной аминокислоты. Валин заменял глутаминовую кислоту. Помнится, он сомневался, не две ли аминокислоты подверглись замене. Мы с Джимом в ту пору были менее сдержанны и не поверили. «Попробуйте еще раз, Вернон, – сказали мы ему, – вот увидите, замена всего одна». Так и оказалось.

Этот результат был неожиданным в двух отношениях. Серповидноклеточная анемия – болезнь, при которой мутантный гемоглобин, отдавая кислород в сосудах, образует кристаллы внутри эритроцитов (красных кровяных телец). От этого эритроцит часто рвется, поэтому больные испытывают хронический недостаток гемоглобина в крови и часто умирают, не дожив до двадцати. И это смертоносное воздействие оказывала крошечная замена в единственном из множества генов организма (теперь известно, что это замена всего одного основания, то есть

нуклеотида). В сущности, испорчены всего две молекулы – одна унаследована от отца, вторая от матери. Как может такое малюсенькое изменение погубить чью-то жизнь? Все дело в каскаде нарастания. Каждый дефектный ген копируется много-много раз, ведь каждая клетка тела должна воспроизвести себя. Стало быть, у клеток – предшественников эритроцитов каждый ген копируется множество раз на матричную РНК, а каждая матричная РНК запускает синтез множества дефектных молекул белка. Крошечный дефект в расположении атомов ширится и ширится, пока в организме больного не накапливается много дефектного белка – достаточно, чтобы при неблагоприятных условиях вызвать смерть.

Второй неожиданный аспект открытия был научным. Как ни странно, до тех пор большинство генетиков и специалистов по химии белков не задумывались всерьез о том, что их области имеют что-либо общее. Конечно, отдельные прозорливцы, наподобие Германна Мюллера, догадывались об этом, но каждая область занималась собственными задачами, имея весьма мало представления о другой. Примерно в это время я случайно познакомился с Фредом Сэнгером – кажется, в поезде по пути в Лондон. Он сказал, что он и его небольшая команда решили немного ознакомиться с генетикой, о которой до сего времени они практически ничего не знали – разве только то, что она существует.

Я организовал еженедельные вечерние семинары у себя в гостиной в «Золотой спирали». Сидни Бреннер и Сеймур Бензер согласились ими руководить. Первый семинар я помню живо. Сидни явился немного пораньше, чем все остальные. Я спросил у него, о чем он собирается говорить. Он сказал, что, по его мнению, стоит начать с Менделя и гороха. Я заметил, что тема, пожалуй, несколько устарела для нашего времени. Почему бы не начать с гаплоидных организмов (тех, у которых только одна копия набора генов), наподобие бактерий, а не с гороха, мыши или человека, которые диплоидны (то есть имеют две копии в каждой клетке) и потому устроены сложнее? Сидни согласился. Он прочел блестящую лекцию, в основном о различии между генотипом и фенотипом, иллюстрируя примерами бактерий и вирусов-бактериофагов. Меня она особенно впечатлила, ведь я знал, что он выступает без подготовки.

Полагаю, это образцовый пример того, как надо возводить мост между двумя различными, но несомненно связанными областями знания (в наше время это могут быть, например, когнитивная психология и нейробиология). Не думаю, что аргументированные возражения, сколь угодно хорошо

выстроенные, принесут пользу. Они могут в лучшем случае пробудить понимание, что, возможно, какая-то связь имеется. Так, многих генетиков было непросто убедить в необходимости изучать химию белков только потому, что кое-кто из умных людей считал, что генетика должна двигаться в этом направлении. Они считали (как в наши дни функционалисты), что логика их предмета не зависит от знания всех биохимических тонкостей. Генетик Р. А. Фишер как-то сказал мне, что нужно объяснение, почему гены располагаются подобно бусинам на ниточке. Похоже, до него вообще никогда не доходило, что гены сами и образуют ниточку!

По-настоящему понять связь двух областей знания помогает какой-либо новый яркий результат, который явно и эффектно эту связь демонстрирует. Один хороший пример стоит вагона теоретических доводов. Тогда на мост между двумя дисциплинами быстро набегает толпа исследователей, жаждущих применить новый подход.

10. Теория в молекулярной биологии

Как уже говорилось, проблема генетического кода не поддавалась решению чисто теоретическими методами. Это не значит, что общие теоретические концепции были вовсе бесполезны – они были нужны хотя бы для того, чтобы задавать направления экспериментам. Характер структуры ДНК давал пищу для умозрительных построений. В противном случае они оказались бы слишком туманными, чтобы их можно было применять. В 1957 г. меня пригласили сделать доклад на заседании Общества экспериментальной биологии в Лондоне. Я получил таким образом возможность упорядочить и записать свои идеи, по большей части уже сформулированные ранее.

Структура ДНК указывала на то, что последовательность оснований в ДНК кодирует аминокислотную последовательность соответствующего белка. В докладе я назвал эту идею «гипотезой последовательности». Перечитывая текст, я вижу теперь, что выражался не слишком точно. У меня сказано: «…она предполагает, что специфичность отрезка нуклеиновой кислоты выражается единственно в последовательности оснований и что эта последовательность является (простым) кодом аминокислотной последовательности данного белка». Можно понять так, что *все* последовательности нуклеиновых кислот обязаны кодировать белки, чего я безусловно не имел в виду – мне стоило написать, что ген кодирует аминокислотную последовательность белка исключительно через последовательность оснований. Эта оговорка допускает возможность, что некоторые фрагменты последовательности оснований могут нести другие функции, например, механизмов контроля (определять, должен ли данный ген работать и в каком темпе), или производить РНК для каких-то иных целей, не связанных с кодированием. Однако, похоже, никто не заметил моей обмолвки, так что особого вреда от нее не было.

Другая теоретическая идея, выдвинутая мной, была немного иного характера. Я предположил, что, «как только информация передалась белку, *она уже не может вылезти обратно*», пояснив, что «под информацией здесь подразумевается точное положение последовательности, будь то последовательность оснований нуклеиновой кислоты или аминокислотных остатков белка» (см. приложение А).

Я назвал эту идею «центральной догмой» – видимо, по двум

причинам. Во-первых, очевидное слово «гипотеза» уже было задействовано («гипотеза последовательностей»), а во-вторых, я хотел подчеркнуть, что это новое допущение более решающее и сильное. Я отметил, что спекулятивный характер той и другой подчеркивают их названия.

Как оказалось, от использования слова «догма» было, что называется, визгу много, шерсти мало. Много лет спустя Жак Моно указал мне, что я, вероятно, неверно понимаю значение слова «догма», означающего «верование, в котором нельзя сомневаться». На самом деле у меня были об этом смутные представления, но, полагая, что *все* религиозные верования лишены серьезных обоснований, я использовал слово так, как сам представлял себе его смысл, а не так, как большинство людей во всем остальном мире, – я просто подразумевал под ним фундаментальную гипотезу, которая, как бы правдоподобно ни выглядела, недостаточно подкрепляется прямыми опытными данными.

В чем польза подобных общих идей? Очевидно, что они умозрительны и потому могут оказаться неверными. И все же они помогают выработке более положительных и конкретных гипотез. Если они удачно сформулированы, они могут действовать как проводники в дремучем лесу теорий. Без проводника любая теория кажется возможной. С проводником – многие гипотезы отпадают, и становится понятнее, на каких стоит сосредоточиться. Если при таком подходе исследователь все же заплутал в лесу, он испробует новую догму – возможно, она подойдет лучше. К счастью, в молекулярной биологии первая же оказалась верной. По моему мнению, это одна из самых полезных ролей, которую теоретик способен сыграть в биологии. В подавляющем большинстве случаев для теоретика практически невозможно получить правильное решение комплекса биологических проблем единственно путем размышлений. Механизмы, которыми занимается биология, возникли путем естественного отбора, и потому в них слишком много запутанного и случайного. Лучшее, на что может надеяться теоретик, – указать экспериментатору верное направление, и нередко лучший способ сделать это – обозначить, какие пути могут быть тупиковыми. Если надежды самостоятельно додуматься до верной теории невелики, в таком случае полезнее поразмыслить, какой класс теорий может быть *ошибочен*, применив общие соображения обо всем, что известно о природе системы.

Оглядываясь назад, я вижу, что моя работа «О синтезе белка» представляет собой смесь удачных и неудачных идей, озарений и

чуши. Озарения, подтвердившиеся впоследствии, основываются преимущественно на общих соображениях, высказанных с учетом более или менее давно установленных данных. Неверные идеи проистекают в основном из более свежих результатов экспериментов, которые в большинстве случаев оказались потом либо неполными, либо неверно истолкованными, а то и полностью ошибочными.

Уже тогда в мои рассуждения вкралась ошибочная идея. Видно, что я представлял себе РНК в цитоплазме – в «микросомных частицах», как их тогда называли, потому что слово «рибосомы» еще не вошло в общее употребление, – как «трафарет», то есть думал, что у нее довольно жесткая структура, наподобие двойной спирали ДНК, хотя, вероятно, одноцепочечная. Лишь позже я осознал, что эта идея задает слишком узкие рамки и что «лента», возможно, ближе к истине. Подобно тому как телеграфная лента не имеет жесткой структуры (разве что в то мгновение, когда находится в аппарате), РНК – я понял это впоследствии, – не обязана быть жесткой, она может быть гибкой, за исключением того сегмента, который кодирует очередную по счету аминокислоту. Другое следствие, вытекавшее из этой идеи, состояло в том, что наращиваемая белковая цепочка была не обязана оставаться на «трафарете», но могла уже начинать сворачиваться по ходу синтеза – что предполагали и раньше.

На тот момент в моих рассуждениях была еще одна, более серьезная ошибка. Не стану расписывать подробностей (они изложены в самой статье), но по сути причиной моих ошибок было то, что я спутал сам механизм синтеза белков и совершенно отдельные механизмы, которые им управляют. А произошло это, если в двух словах, потому что, по данным некоторых экспериментов, для синтеза РНК требовался свободный лейцин (аминокислота), что привело к выводу о возможных общих промежуточных продуктах при синтезе как белков, так и РНК, из которых при необходимости можно получить и то и другое. На самом деле свободный лейцин нужен для *регуляторного* механизма, чтобы продолжать синтез РНК, вероятно, потому что в условиях голодания клетки, когда свободного лейцина нет, производить новые РНК не нужно. Думаю, легко впасть в ошибку подобного рода – смешение явлений, связанных с природой самого механизма, и явлений, связанных с его регуляцией, – когда пытаешься разобраться в сложной биологической системе.

К этой общей категории стоит отнести еще одну ошибку – когда вспомогательный процесс, возникший в ходе эволюции как корректировка основного процесса, принимают за сам основной

процесс и потому делают ложные выводы об основном. Другой вариант – когда о существовании вспомогательного процесса не догадываются и потому заключают, что основной процесс неосуществим. Возьмем, например, частотность ошибок в репликации ДНК. Нетрудно вычислить, что, если у организма миллион кодирующих пар оснований, то частотность ошибок на каждом этапе репликации не должна превышать одну на миллион. (Точную формулу элегантно вывел Манфред Эйген.) Человеческая ДНК состоит примерно из 3 млрд пар оснований (в гаплоидном наборе), и, хотя ныне известно, что лишь небольшая доля из них должна воспроизводиться точно, частотность ошибок не может превышать (по самой грубой оценке) одной на сто миллионов, иначе организм в ходе эволюции будет торпедирован собственными мутациями. Однако существует естественная частотность ошибок репликации [вследствие таутомерической природы оснований], которую затруднительно снизить более чем до 1: 10 000. В таком случае ДНК, безусловно, не может хранить наследственную информацию, ведь ее репликация породит слишком много ошибок.

К счастью, мы никогда не воспринимали этот довод всерьез. Очевидный выход – предположение, что у клетки в ходе эволюции выработались механизмы исправления ошибок. Поскольку двойная спираль несет две (комплементарные) копии кодирующих последовательностей, несложно представить себе, как это может осуществляться. *Наблюдаемый* уровень частоты ошибок (мутаций) будет отражать ошибки в механизме исправления ошибок, и, следовательно, его значение заметно сократится. Мы с Лесли Орджелом, собственно, отправили Артуру Корнбергу частное письмо, в котором отмечали это и предсказывали, что изучаемый им фермент, который осуществлял репликацию ДНК в пробирке (так называемый фермент Корнберга), должен содержать механизм исправления ошибок. Так и оказалось. ДНК в действительности настолько драгоценная и хрупкая молекула, что, как теперь известно, клетка выработала целый арсенал механизмов починки, чтобы защищать свою ДНК от повреждений – радиационных, химических и прочих. Это именно то, что ожидается от эволюции путем естественного отбора.

Возможно, стоит упомянуть еще один тип ошибок: не надо умничать. Точнее говоря, важно не быть слишком уверенным в собственной аргументации. Это особенно касается *отрицательных* доводов – что какой-либо подход не стоит и пробовать, потому что он заведомо обречен на провал.

Рассмотрим следующий пример. Насколько мне известно,

этот довод никогда не высказывался, но он запросто мог быть высказан в каком-нибудь 1950 г. Розалинда Франклин продемонстрировала, что нити ДНК, в особенности когда они тщательно вытянуты и кристаллизованы при условиях контролируемой влажности, могут давать на рентгенограмме рисунок так называемой А-формы, со множеством отчетливых точек. Если применить теорию преобразований Фурье, то очевидно, что эти точки говорят о регулярно повторяющейся структуре. Но если ДНК – наследственный материал, то она не может иметь регулярные повторы в своей структуре, потому что тогда она не сможет нести информацию. Стало быть, ДНК не может быть носителем наследственности.

Однако на это есть возражение. Пятнышки не появляются на самых малых интервалах. Почему они угасают по такой схеме? Причин может быть две: либо структура обладает высокой регулярностью, но в нити она подвержена случайным искажениям, либо структура частично регулярна, а частично нет. Если так, то почему бы нерегулярному компоненту не быть носителем наследственной информации? Но в таком случае расшифровка регулярных компонентов рентгенограммы, изучение наличествующих пятен не даст нам искомых сведений – о природе *наследственной* информации, – так зачем тратить на это время?

Теперь, когда ответ известен, понятно, в чем ошибка этого отрицательного довода. Разумеется, рентгенограммы нитей ДНК и вправду ничего не расскажут о сокровенных подробностях последовательности оснований. Зато эти данные подвели нас к модели двойной спирали с парными основаниями (нуклеотидами), и парность оказалась ключевой характеристикой. На низком разрешении, которое дает такая рентгенограмма, любую пару оснований невозможно отличить от любой из трех других, но модель впервые продемонстрировала нам сам факт *существования* нуклеотидных пар, и этот факт сыграл решающую роль – последовал прорыв в решении проблемы.

Какой же корректный довод следовало применить? Безусловно, следовало сказать, что химическое строение генов – предмет первостепенной важности. Было известно, что гены присутствуют в хромосомах и что там же находится и ДНК. Следовательно, *все*, что имело отношение к ДНК, необходимо было изучить как можно тщательнее, ведь заранее нельзя наверняка знать, что может обнаружиться. Хотя обдумывать перспективность или бесперспективность тех или иных направлений исследования, безусловно, нужно, разумно не

слишком доверяться собственным рассуждениям, иначе вы можете упустить полезный подход, и цена упущения окажется слишком высока.

Приведенный выше пример с ДНК гипотетический, но попадать таким образом впросак мне приходилось неоднократно. Эксперименты показали, что существуют транспортные молекулы РНК (тРНК), что с ними как-то связаны аминокислоты и что, по-видимому, имеется множество типов молекул тРНК, каждому из которых соответствует своя аминокислота. Следующим логичным шагом было выделить хотя бы один тип тРНК из числа остальных, чтобы узнать о нем побольше, поскольку очевидно, что работать с чистой разновидностью проще, чем со смесью.

Проблема заключалась в том, как разделить такую смесь. Я рассуждал в уме, что, поскольку все молекулы тРНК выполняют сходную функцию, в первую очередь задачу вписаться в заданное место (или несколько мест) на рибосоме, они все должны быть очень похожи друг на друга, и их будет трудно рассортировать. Единственным способом это сделать, как мне казалось, было как-нибудь уцепиться за аминокислоту, присоединенную к РНК, если поискать аминокислоту с подходящим радикалом, одновременно химически активным и специфичным, – такую как цистеин. Я даже пытался проделать это экспериментально.

Мое рассуждение не было совсем уж глупостью, но тем не менее оказалось неверным. В ту пору я не мог знать, что у большинства молекул тРНК не одно видоизмененное основание. Эти модификации меняют их поведение на хроматографии и, таким образом, позволяют разделить их гораздо более простыми методами фракционирования, поскольку для начала нам нужна лишь одна разновидность. Нет нужды заранее уточнять, *какую* из тРНК изучать, – мы просто проведем опыты с той, которую легче всего получить. Как обнаружил молекулярный биолог Боб Холли, таковой оказалась тРНК аланина, которая на хроматографической колонке отделилась от остальных. Очередная мораль для экспериментаторов: будьте рассудительны, но не слишком увлекайтесь отрицательными доводами. Испытайте все возможное и посмотрите, что получится. Теоретики чаще всего не любят такой подход.

Путь к успеху в теоретической биологии, таким образом, чреват ловушками. Можно запросто сделать убедительные упрощающие допущения, провести тщательные математические расчеты, которые в грубом приближении как будто бы сходятся с экспериментальными данными, по крайней мере с некоторыми, и решить, что это достижение. Но вероятность, что от такого подхода будет польза – кроме ублажения самолюбия теоретика, –

весьма невелика, особенно в биологии. Более того, к своему удивлению, я обнаружил, что многие теоретики не понимают разницы между моделью и демонстрацией, часто их путая.

В моей терминологии демонстрация значит то же самое, что «авось-теория» (описанная выше на с. 169). То есть она не претендует на приближение к верному ответу, но просто демонстрирует возможность построения такой теории в принципе. В некотором смысле это всего лишь доказательство бытия[41]. Любопытно, но в научной литературе имеется реальный пример подобной демонстрации применительно к генам и ДНК. Выдающийся генетик Лайонел Пенроуз, умерший в 1972 г., в зрелые годы занимал престижную должность профессора Гальтоновской лаборатории генетики в Университетском колледже в Лондоне. Его интересовала возможная структура гена (о ней в ту пору задумывались не все генетики). Кроме того, он любил выпиливание лобзиком по фанере. Он выпилил ряд моделей, демонстрирующих, как могут реплицироваться гены. У деревянных деталек были хитроумные конфигурации, с крючочками и другими приспособлениями, так что, если их встряхнуть, они рассыпались и соединялись заново занимательным образом. Он описал их в научной публикации, а также в более популярной статье для *Scientific American*. Эта история упомянута в его некрологе, написанном для Королевского общества его сыном Роджером Пенроузом, выдающимся математиком и физиком-теоретиком.

С Лайонелом Пенроузом и его модельками меня познакомил зоолог Мердок Митчисон. Из вежливости я попытался выказать интерес, но мне было трудно воспринимать все это всерьез. Мне это казалось нелепым, ведь дело было в середине 1950-х гг., *после* нашей публикации о двойной спирали ДНК. Я попытался привлечь внимание Пенроуза к нашей модели, но его гораздо больше увлекали его собственные «модели». Он полагал, что они могут иметь значение для реконструкции начального этапа происхождения жизни, до появления ДНК.

Его деревяшки, насколько я мог судить, не имели внятного отношения к известным (или неизвестным) химическим соединениям. Вряд ли он и правда считал, что гены сделаны из дощечек, но он, похоже, вовсе не интересовался органической химией как таковой. Почему же его подход оказался столь непродуктивным? Причина в том, что его модель была недостаточно приближена к действительности. Разумеется, всякая модель – до той или иной степени упрощение. Наша модель ДНК была сделана из металла, но она довольно точно отражала известные расстояния между атомами и, применительно к

водородным связям, учитывала различную силу разных химических связей. Сама по себе она не подчинялась законам квантовой механики, но в известной степени иллюстрировала их. Она не колебалась из-за теплового движения молекул, но мы могли внести поправку на подобные колебания. Решающая разница между нашей моделью и моделями Пенроуза состояла в том, что наша дала возможность точных предсказаний в вопросах, которые не закладывались напрямую в ее устройство. Возможно, не существует четкой границы между демонстрацией и моделью, но в данном случае различие достаточно ясно. Двойная спираль, отображавшая детали химического строения молекулы, была истинной моделью, тогда как модель Пенроуза – не более чем демонстрацией, «авось-теорией».

Тем более нелепо было то, что его «модель» появилась намного позже нашей. Что он в ней находил? Думаю, в глубине души ему просто *нравилось* выпиливать, баловаться с деревяшками, и его увлекала идея использовать свое любимое хобби для иллюстрации одной из ключевых проблем в его профессиональной сфере – природы генов. Подозреваю, что как раз химию, напротив, он не любил и не хотел утруждаться ею.

Не могу отделаться от мысли, что многие «модели» работы мозга, которыми размахивают со всех сторон, возникают главным образом из-за того, что их авторы любят играть в компьютерные игры и сочинять программы – и впадают в эйфорию, если программа выдает красивый результат. Их как будто и не волнует, использует ли мозг в реальности те методы, которые заложены в их «модели».

Хорошая модель в биологии, следовательно, должна не просто обращаться к насущной проблеме, но при возможности – служить объединению данных, полученных несколькими разными методами, так, чтобы можно было провести несколько независимых проверок. Это не всегда возможно осуществить сразу – так, теория естественного отбора при Дарвине не могла быть проверена на клеточном и молекулярном уровне, – но теория всегда завладевает умами больше, если подкрепляется неожиданными доказательствами, особенно доказательствами из другой *категории*.

11. Пропавшая грамота [42]

Следующая история, которую я собираюсь затронуть, касается молекулы, которую теперь называют матричной РНК. Двуспиральная структура ДНК обеспечила нам теоретическую концепцию неоценимой важности для будущего направления исследований – ведь она не просто связывала воедино подходы, которые на первый взгляд казались вовсе не связанными между собой, но и открывала возможность радикально новых экспериментов, которые невозможно было бы помыслить, не руководствуясь моделью ДНК. К несчастью, в наших рассуждениях содержалась одна крупная ошибка. В ту пору было неясно, происходит ли какой-то синтез белка в клеточном ядре (где в основном и находится ДНК), но все указывало на то, что по большей части он осуществляется в цитоплазме. Каким-то образом информация из последовательностей ядерной ДНК должна была поступать вовне ядра, в цитоплазму. Логичное соображение, выдвинутое еще до нашей модели ДНК, состояло в том, что посредником служит РНК. На этом основывался лозунг Джима Уотсона: «ДНК производит РНК производит белок».

Было известно, что клетки, в которых идет активный синтез белка, содержат больше РНК в цитоплазме, чем клетки менее активные. К концу 1950-х гг. было доказано, что эта РНК содержится преимущественно в мелких тельцах, состоящих из молекул РНК и смеси белков – теперь их зовут рибосомами. Разве не естественно было заключить, что каждая рибосома синтезирует лишь один белок и что ее РНК и есть постулируемый гонец с грамотой? Мы исходили из того, что каждый активный ген производит (одноцепочечную) РНК-копию себя, что в ядре она упаковывается вместе с набором белков, помогающих ей функционировать, и затем отправляется в цитоплазму, где управляет синтезом конкретной полипептидной цепочки, кодируемой данной РНК. Каждая рибосома, работая совместно с транспортными молекулами РНК (см. Приложение А), каким-то образом отражает элементы генетического кода (предполагаемые, но пока не выясненные), и таким образом четырехбуквенный «язык» РНК переводится на двадцатибуквенный «язык» белков.

К тому времени мы с Сидни Бреннером уже достаточно давно обсуждали возможность доказать эту идею, выделив одну рибосому, обеспечив ее всеми необходимыми прекурсорами и продемонстрировав затем, что она синтезирует лишь один тип белка. К счастью, проблема выглядела безнадежно затруднительной, поскольку доступные в то время технологии не

были достаточно чувствительными. Мы могли бы затратить много времени и сил на непростые эксперименты, не зная, что они обречены на неудачу.

Поскольку рибосомы явно выполняли важную роль, с ними проводилось много экспериментальной работы. Применяемые в этой области технологии зачастую были новыми и в силу этого вызывали недоверие, а результаты редко бывали однозначными. И все же череда неудобных «фактов» требовала рассмотрения. Рибосомная РНК в растущей бактериальной клетке как будто не делала вообще ничего и потому описывалась как «инертный продукт обмена веществ». От рибосомных молекул РНК ожидалось, что они будут разнообразными по длине, ведь длина белковых молекул сильно различается. Но экспериментальные данные указывали на то, что существуют лишь два размера молекул рибосомной РНК. Набор оснований ДНК у разных видов бактерий значительно отличается. Можно было ожидать, что их РНК-посредник несет такие же различия, но состав рибосомной РНК, считавшейся этим посредником, оказался очень сходным у всех этих различных видов. Можно было выдумывать специальные оговорки, чтобы объяснить все эти слабые места, но они заметно беспокоили нас. Мы с Сидни проводили нескончаемые часы за пересмотром данных, пытаясь понять, что же тут не так.

Прозрение явилось из совсем другого источника. Группа исследователей из Пастеровского института в Париже провела эксперимент, впоследствии известный как «опыт ПАЖАМО», поскольку авторов звали Артур Парди (приглашенный американец), Франсуа Жакоб и Жак Моно.

Областью научных интересов Моно было в первую очередь образование индуцируемых ферментов, и в особенности β-галактозидазы. Клетка переключается на синтез этого фермента, если получает сахар в виде галактозы вместо более привычной глюкозы. Жакоба интересовало в основном то, как передается генетическая информация между клетками при спаривании. Он и Эли Вольман провели знаменитый эксперимент с бактериями в блендере: «мужским» и «женским» клеткам позволяли сливаться, а затем, через определенный промежуток времени, их встряхивали в кухонном блендере *Waring* – своего рода молекулярный *coitus interruptus*[43]. К счастью, процесс спаривания (конъюгации) у бактерий продолжителен (он может длиться до двух часов, что для быстрорастущей клетки в несколько раз превышает нормальный срок жизни), что облегчает его изучение. Они доказали, что гены передаются в линейной последовательности, в заданном порядке, так что прерывание процесса практически не оказывает воздействия на предыдущие

гены, но мешает передаче следующих. Это стало ключевым открытием в генетике бактерий, прояснив целый ряд трудностей, накопившихся за многие годы.

С нашей точки зрения, важный аспект этого процесса состоял в том, что конкретный ген, например, ген β-галактозидазы, внедрялся в клетку в заданное время. Следовательно, можно было пронаблюдать динамику синтеза нового белка во времени, после того как ген оказался в клетке.

Результат удивил нас. Мы ожидали, что новый ген тут же начнет производить собственные рибосомы, что они будут медленно накапливаться и что по мере введения в эксплуатацию все новых рибосом синтез белка будет стабильно ускоряться. Но эксперимент ПАЖАМО продемонстрировал нечто совсем иное. Вскоре после внедрения гена синтез β-галактозидазы запускался в быстром темпе и сохранял этот темп.

Естественно, нам не хотелось верить результатам этого эксперимента. Впервые нам о нем рассказал Жак Моно, когда он приезжал в Кембридж, но на тот момент результаты были предварительными. В последующие месяцы мы с Сидни очень переживали из-за этого. Я пытался найти какой-то выход, но мои попытки выглядели притянутыми за уши.

Чуть позже в Кембридж приехал Франсуа Жакоб, и на Страстную пятницу 1960 г., когда лаборатория была закрыта, наша маленькая компания собралась в одном из помещений Гиббсовского корпуса Королевского колледжа, постоянным членом которого был Сидни. У Хораса Джадсона этот эпизод описан гораздо подробнее. Здесь я отмечу только главные моменты.

Я принялся выпытывать у Франсуа об эксперименте ПАЖАМО, потому что в первоначальной публикации был ряд потенциально слабых мест. Франсуа подробно рассказал нам об усовершенствованиях опытов. Кроме того, он сообщил о свежем эксперименте Парди совместно с Моникой Райли в Беркли. В конце концов нам пришлось признать, что результаты опытов верны. Что именно последовало затем, помнится смутно, поскольку померкло в свете дальнейших событий, но цепь рассуждений восстановить несложно. Опыты типа ПАЖАМО продемонстрировали, что рибосомная РНК не могла служить «грамотой». Все предыдущие затруднения подготовили нас к этой мысли, но мы не сумели сделать следующий шаг: где в таком случае хранится послание? И тут Сидни Бреннер издал громкий вопль – он догадался. (Я тоже догадался в данном случае, но все остальные – нет.) Одну из второстепенных проблем в этом запутанном деле составляла мелкая разновидность РНК, которая

появлялась в клетке *E. coli* вскоре после поражения бактериофагом *T4*. (*E. coli,* или кишечная палочка – это бактерия, живущая в нашем кишечнике, которая часто используется как модельный организм.) За несколько лет до того, в 1956 г., два исследователя – Эллиот Волкин и Лазарус Астрахан – продемонстрировали, что при этом синтезируется новый вид РНК с необычным составом оснований, зеркально отражающим порядок оснований инфицирующего вируса, а не самой кишечной палочки (у той состав совершенно другой). Сначала они решили, что это прекурсоры для синтеза вирусной ДНК, которую зараженная клетка должна была производить в больших количествах, но их дальнейшие тщательные исследования показали, что эта гипотеза ошибочна. Их результаты зависли в воздухе на полпути – удивительные, но необъяснимые.

Проблема заключалась вот в чем: если РНК с посланием – не рибосомная РНК, а какая-то другая разновидность, почему мы ее не наблюдали? Это и было озарение Сидни – что РНК Волкина – Астрахана и есть РНК, несущая послание зараженной вирусом клетке. Теперь ее называют матричной РНК. Как только озарение состоялось, дальнейшие выводы последовали, можно сказать, автоматически. Если существует специальная матричная РНК, то понятно, что рибосоме не требуется нести информацию о последовательностях. Она – лишь бесстрастная патефонная игла. Вместо того чтобы специализироваться на синтезе лишь одного белка, она может перемещаться вдоль одной матрицы, синтезировать один белок, а затем переходить к следующей матричной РНК и синтезировать другой белок. Результаты ПАЖАМО легко объяснялись тем, что матричная РНК использовалась лишь несколько раз, а затем разрушалась. (Поначалу мы думали, что она используется всего один раз, но потом поняли, что подобное ограничение избыточно.) Это объясняло линейное возрастание количества белка во времени, поскольку количество матричной РНК для β-галактозидазы быстро достигало равновесной концентрации, при которой ее синтез уравновешивался ее разрушением. Это казалось расточительством, но позволяло клетке быстро приспосабливаться к изменениям окружающей среды.

В тот вечер я созвал гостей в «Золотую спираль». Мы часто давали вечеринки (приемы у молекулярных биологов в Кембридже считались самыми веселыми), но эта была не такой как все. Половина гостей, например, вирусолог Рой Маркхем, не присутствовавший на утреннем собрании, просто развлекалась. Другая половина, разбившись на мелкие группы, серьезно обсуждала новую идею, отмечая, как легко она объясняет

противоречивые данные, и живо выдвигая планы радикально новых, ключевых экспериментов для проверки этой гипотезы. Некоторые из них впоследствии провел Сидни во время поездки в Калифорнийский технологический институт, совместно с Франсуа и Мэттом Мезельсоном[44].

Два обстоятельства труднее всего поддаются пересказу. Первое – внезапность вспышки озарения, когда впервые возникла идея. Этот момент настолько памятен, что я помню даже, на каких местах в комнате мы сидели – я, Сидни и Франсуа, – когда это произошло. Второе – то, как эта мысль разъяснила столь многие затруднения. Одно-единственное неверное предположение (что рибосомная РНК и была носителем «послания») полностью сбило нас с пути, так что казалось, будто мы блуждаем в густом тумане. Утром того дня я проснулся лишь с кучкой путаных идей об общих принципах управления синтезом белка. Когда я ложился спать, все наши затруднения были разрешены и ответы сияли перед нами во всей ясности. Разумеется, на внедрение этих новых идей уйдут месяцы и годы, но мы больше не чувствовали себя заблудившимися в джунглях. Нам была видна открытая равнина, а вдали ясно вырисовывались горы.

Новые идеи проложили дорогу некоторым из ключевых экспериментов, благодаря которым был расшифрован генетический код, поскольку теперь можно было подумать о том, как *добавить* определенные матрицы (естественные или искусственные) к рибосомам – идея, раньше не имевшая смысла.

Конечно, вы не сможете удержаться и не спросить: почему же мы раньше об этом не догадались? В некотором смысле мы догадывались, но, поскольку догадка как будто ничем не подкреплялась, мы не придали ей значения. Нам потребовалось сначала поверить, что РНК, которую мы *наблюдали* в цитоплазме, не была носительницей послания и, следовательно, обладала какой-то иной функцией. В чем именно состоит эта функция, не вполне ясно даже теперь, хотя мы можем строить ученые догадки[45]. Затем нам потребовалось предположить существование ключевой разновидности РНК, которую *никогда не наблюдали*. Жаль, что мне не хватило смелости сделать этот шаг – наверное, мне помешала моя природная осторожность. По иронии судьбы, разумеется, однажды ее наблюдали (в зараженной фагом клетке), но мы не распознавали ее вплоть до того судьбоносного утра на Страстную пятницу. Разумеется, матричную РНК рано или поздно открыли бы, но я не сомневаюсь, что это озарение значительно ускорило процесс. После этого опыты, можно сказать, напрашивались сами собой. Оставалось только пахать –

радостная картина!

12. Триплеты

Хотя мы с Сидни прекрасно понимали, что генетический код – проблема для биохимиков, мы все еще надеялись, что методы генетики смогут внести вклад в ее решение, тем более что генетические методы, при удачном выборе материала, могут принести плоды быстро, тогда как биохимические методы зачастую не столь оперативны. Сеймур Бензер, применив методы генетики, показал, что наследственный материал почти наверняка располагается линейно. Постановку вопроса вдохновило открытие двойной спирали ДНК, но сам метод был совершенно оригинален.

Для точного картографирования гена необходимо отыскать довольно редких особей. Чем ближе две мутации расположены в одном гене, тем меньше вероятность генетической рекомбинации между ними. Система, избранная Бензером, имела два преимущества. Гены, о которых идет речь, принадлежали бактериофагу *T4* – вирусу, который поражает клетки кишечной палочки. Вирус быстро растет и рекомбинируется с высокой скоростью. Он выбрал ген под названием *rII* – точнее, это пара соседних генов, – поскольку этот ген обладал важными техническими преимуществами. Подобрав нужные штаммы клетки-хозяина, можно было выделить вирус с геном дикого типа, даже если он смешан с миллионами вирусов мутантного варианта. Таким образом можно было отследить очень редкие рекомбинантные гены, настолько редкие, что, по расчетам Бензера, это позволяло даже разделить соседние пары оснований ДНК. К несчастью, не существовало обратного метода выделения мутанта среди множества вирусов дикого типа, однако при использовании подходящей бактерии-хозяина бляшка – малая колония, образованная зоной роста одной бактерии среди посева кишечных палочек в чашке Петри, – отличалась по внешнему виду, и ее было легко заметить. Единственную мутантную бляшку в чашке Петри среди сотен бляшек дикого типа отличить было сравнительно несложно.

Традиционный метод картографирования состоял в том, чтобы набрать ряд мутантов и затем определить рекомбинантное расстояние между любой парой из них. Были возможны и более точные методы с использованием трех мутантов, но все они требовали подсчетов сотен и даже тысяч бляшек, что было крайне трудоемко.

Бензер, никогда не любивший лишней работы, придумал метод получше. Он обнаружил, что, наряду с точечными

мутациями, у некоторых из его мутантов, по-видимому, присутствуют делеции. На его генетической карте они выглядели как линии, поскольку перекрывали не менее двух точечных мутаций. Таким образом ему удалось собрать данные о целой серии делеций. Если две делеции перекрывались, то рекомбинация генов не могла вернуть организм к исходному дикому типу, поскольку перекрывающийся отрезок отсутствовал у обоих родителей и не мог быть восстановлен. Напротив, если две делеции *не* перекрывались, то при удачном случае рекомбинации дикий тип мог восстановиться.

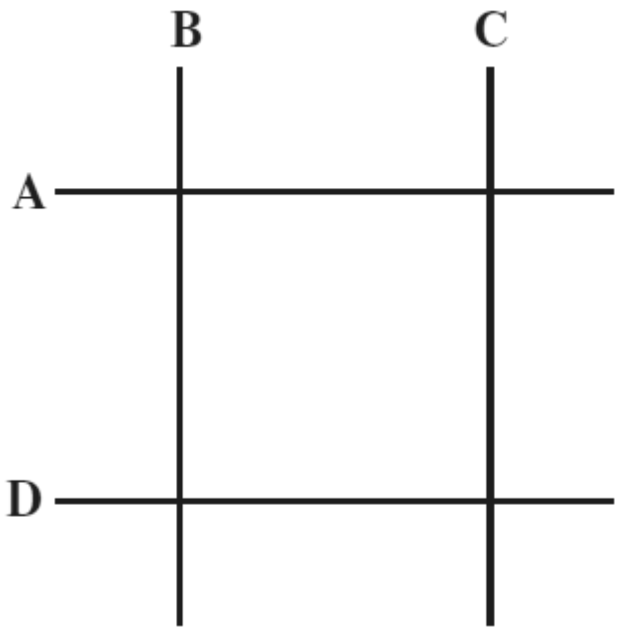
Это можно пояснить с помощью аналогии. Представьте себе два поврежденных экземпляра книги: в одном не хватает страниц с 100 по 120, в другом – с 200 по 215. Очевидно, что по этим двум экземплярам, в каждом из которых имеется только одна непрерывная делеция, можно восстановить полный текст книги. Однако, если во второй книге утрачены не страницы 200–215, а страницы 110–125, восстановить страницы 110–120 не будет никакой возможности, поскольку они отсутствуют в обоих экземплярах.

Чтобы сделать аналогию точнее, немного расширим ее. Представьте себе, что книга содержит весьма подробные инструкции по изготовлению сложного инструмента. Предположим также, что если хотя бы одной страницы не хватает, то инструмент либо не получится, либо получится негодным к употреблению. Наконец, предположим, что у нас миллионы экземпляров каждой дефектной книги. Правило в таком случае следующее: берем по одному экземпляру каждого варианта книги. Затем берем первые *n* страниц из одной книги и оставшиеся страницы из другой. Проверяем, обеспечит ли новая гибридная книга изготовление работоспособного инструмента. Проделываем это миллион раз, отбирая пересекающуюся страницу (страницу *n*) всякий раз случайным образом. Если в какой-то момент инструмент получился пригодным, то две делеции *не* перекрываются. Если пригодный инструмент так и *не* получился, то делеции, вероятно, перекрываются.

Этот метод может показаться слишком мудреным, но другого у нас не было, ведь мы не могли заглянуть внутрь фага. Таким образом, Бензеру оставалось лишь скрестить два вируса, одновременно заразив ими культуру кишечной палочки. После их роста и рекомбинации внутри бактериальной клетки вирусы можно было размножить в чашке Петри на специальном штамме бактерии-хозяина. Если делеции не перекрывались, в посеве обнаружились бы рекомбинантные бляшки. Если они *перекрывались*, то ничего бы не изменилось. Заниматься

трудоемкими подсчетами нужды не было. Все, что требовалось, – простой ответ «да / нет».

Бензер утверждал, что если ген имеет двумерную структуру, то рано или поздно обнаружится закономерность из четырех делеций. Делеция *A* будет перекрывать *B* и *C*, как и делеция *D*; но делеции *B* и *C* не будут перекрываться между собой, равно как и *A* и *D* (см. рис. на с. 211). Очевидно, что это невозможно, если структура гена одномерна, т. е. линейна. Бензер идентифицировал сотни делеций и все скрестил друг с другом попарно. Картины, отраженной на схеме, так и не получилось. Следовательно, заключил он, ген имеет линейную структуру. Его результаты также позволили ему расположить все делеции по порядку, так чтобы приблизительно определить их место на карте гена.



На плоскости это можно изобразить как пересечение линии *A* одновременно с *B* и *C*, в то время как линия *D* пересекается одновременно с *B* и *C*, не пересекаясь с *A*, а линия *B* не пересекается с *C*. Это было бы невозможно, если бы линии *A*, *B*, *C* и *D* были отрезками (одномерной) прямой. Поскольку Бензер так и не обнаружил подобного варианта перекрытий среди множества изученных им делеций, он сделал верный вывод, что ген, изучаемый им, имел линейную природу. Это укладывалось в гипотезу, что ген состоит из ДНК.

По ряду причин наша команда выбрала такой же метод исследований. Интересовал нас главным образом другой тип мутаций, вызываемый другими химическими мутагенами, а также обратные мутации, вызываемые этими веществами. Мутации, очевидно, делились в грубом приближении на два класса. Большинство химических мутагенов давало мутации первого класса. Однако мутации, возникающие под воздействием акридинов, попадали в другой. Мутации каждого класса было легче всего ревертировать с помощью того же мутагена, который их вызвал. Эрнст Фриз предположил, что первый класс составляют транзиции (замены пурина на пурин или пиримидина на пиримидин, см. Приложение А), тогда как второй – трансверсии, как их назвали (замена пурина на пиримидин и наоборот). Мы выдвинули другую идею. Одни мутации были ослабленными – то есть ген сохранял некоторую активность, пусть и не полноценную, – тогда как другие были неослабленными («непросачивающимися»), то есть ген, в сущности, отключался. Мы заметили, что мутации, вызванные профлавином (типичным акридином), почти всегда оказывались неослабленными. Это привело нас к предположению, что профлавиновые мутации – мельчайшие делеции или вставки в последовательности оснований, тогда как другой класс мутаций состоит из различных нуклеотидных замен. Однако у нас не было дальнейших доказательств этой идеи.

Тем временем я выступил с совершенно другой идеей. Размышляя над тем, как же молекула РНК может служить матрицей, я задумался, не закручивается ли она обратно сама на себя, образуя подобие двуспиральной структуры. Идея состояла в том, что одни основания могут образовывать пары, тогда как другие не могут соединиться по правилам образования пар и дадут выступающие петли. «Код» в таком случае будет зависеть либо от спаренных оснований, либо от петель, либо от какой-то более сложной комбинации двух возможностей. Это соображение было довольно туманным, но позволило сделать одно важное предсказание. Последствия мутации на одном конце матрицы теоретически могли быть скомпенсированы другим основанием, расположенным с другого конца, способным образовать пару с ним. Следовательно, у некоторых мутаций должны быть дистанционные супрессоры (как их теперь называют) в пределах того же гена.

Эта идея мне нравилась, но остальные были о ней невысокого мнения. До той поры я не имел опыта самостоятельной работы с генетикой фагов, довольствуясь наблюдениями за результатами опытов моих коллег. Поскольку никто не горел желанием

проверить мою мысль, я взялся протестировать ее самолично. Выучиться генетическим исследованиям фагов было нетрудно, особенно при помощи специалистов. И все же я допустил несколько элементарных ошибок, к счастью, быстро исправленных. Благодаря опытам я также осознал, насколько поверхностны мои знания, пусть мне и случалось принимать участие в многочисленных дискуссиях о самом устройстве этой системы. Ничто не может заменить практических занятий экспериментами, если хочешь понять всю подноготную того, как это работает. Кроме того, это помогает закрепить в памяти детали, тем более что чтение раздела «Методы эксперимента» в научных публикациях, как правило, редкостная тягомотина.

Конечно же, для опытов я выбрал гены *rII*, сосредоточившись на втором из них, так называемом B-цистроне. (Цистрон – пижонское название, придуманное Бензером для гена, на основании так называемого цис-транс-теста[46].) Я выбирал из нашей культуры мутантный вариант, пытался отыскать реверантный – более близкий к дикому типу, – а затем проверял, вызывается ли реверсия второй мутацией, расположенной где-то в том же гене. Если мне не удавалось найти его, я продолжал опыты с другим мутантом.

Поначалу я не мог найти никаких супрессоров. Вероятно, замена, возвращающая мутантный ген обратно к дикому типу, располагалась там же, где первичная замена, или очень близко к ней, слишком близко, чтобы ее можно было отловить. Однажды ко мне зашел попить кофе Лесли Орджел. Он заглянул мне через плечо, и я объяснил ему, чем занимаюсь, посетовав, что результатов до сих пор нет. Он вернулся к остальным, а я поспешно проверил оставшиеся чашки Петри. К моей радости, оказалось, что кандидат на роль супрессора у меня есть.

Вскоре я располагал тремя мутантами с супрессорами, удачно расположенными вдоль карты. Я выделил супрессоры и стал их картографировать. Моя теория оказалась тут же опровергнута. Супрессоры не располагались в предсказанных точках, на некотором удалении от мутаций – напротив, каждый супрессор находился очень близко к мутации. Действие супрессоров должно было объясняться какими-то иными причинами.

Хотя я об этом и не знал, другие тоже отмечали, что мутации в *rII* может сопутствовать супрессор в том же гене. Вероятно, самый примечательный случай произошел в Калифорнийском технологическом институте. Дик Фейнман, физик-теоретик, настолько заинтересовался этими генетическими проблемами, что решил провести кое-какие эксперименты самостоятельно. Он

наткнулся на образец внутреннего супрессора. Не зная, что это может значить, он посоветовался со своим руководителем, Максом Дельбрюком. Макс предположил, что исходный мутант продуцировал измененную аминокислоту и что вторая мутация изменила другую аминокислоту где-то в другом месте молекулы белка, и это каким-то образом компенсировало первое изменение. Такую возможность допустить было легко, но что такое явление может быть распространенным, ожидать не приходилось.

Я, безусловно, знал о такой возможности, но она меня не устраивала, отчасти потому, что я тщательно изучил все то немногое, что на тот момент было известно о структуре белков. Я решил разобраться, сколько различных супрессоров может быть у одной данной мутации. Для дальнейшего исследования мне требовалось выбрать одного мутанта из трех, и из практических соображений я выбрал того, у которого супрессор располагался дальше всех от исходной мутации, надеясь, что это даст мне больше степеней свободы. Я заметил также, что две из трех мутаций были вызваны профлавином. Хотя это было едва ли значимо статистически, мне это показалось любопытным.

К тому времени я приобрел некоторый опыт, так что эксперименты пошли довольно быстро. Преимущество генетики вирусов – в скорости экспериментов, при условии, что все отлажено. Можно за короткий срок произвести сотню скрещиваний, поскольку процедуры несложные, а само скрещивание занимает каких-то минут двадцать – на то, чтобы фаг поразил бактерию, размножился внутри ее клетки (обмениваясь генетическим материалом в ходе этого процесса) и прорвал ее, отчего клетка погибает. Результаты скрещиваний следует затем высеять в чашку Петри с бактериальной пленкой. Потом чашки подвергаются инкубации, чтобы выросла культура бактерий. Там, куда попал отдельный фаг и заразил клетку, вырастет колония фагов, по мере роста убивая бактерии вокруг себя и образуя отчетливую дырочку (бляшку) в культуре бактерий, растущих на поверхности питательной среды. Этот процесс занимает несколько часов, так что есть время немного отдохнуть. Затем чашки Петри вынимают из инкубатора, где их выдерживали при 37 ºС, и обследуют на наличие бляшек – есть ли они и какого типа. Наиболее любопытные бляшки затем «выделяют» – то есть берут из них немного фагов с помощью бумажки или зубочистки, снова размножают и повторяют процесс заново, чтобы убедиться, что популяция штамма чистая. Если постараться, можно завершить серию скрещиваний за один день и подготовиться к новой серии на завтра.

Эксперименты становились всё интереснее и интереснее, и я

убедился, что при тщательном планировании можно провести *две* последовательных серии скрещиваний за день. Для этого нужно было вставать рано поутру, возвращаться домой на обед, снова экспериментировать в послеобеденное время, опять домой – ужинать, и опять в лабораторию заканчивать опыт после ужина. К счастью, мы с Одилией жили в нескольких минутах ходьбы от лаборатории, в историческом центре Кембриджа, и работа была мне не в тягость. По правде говоря, если верить Одилии, я никогда не бывал веселее, чем в тот период, когда экспериментировал с утра до ночи, – но этим я обязан, вероятно, отчасти тому, что вот уже несколько недель опыты продвигались великолепно.

Вскоре я обнаружил, что у моей первоначальной мутации имеется не один, а несколько различных супрессоров, и все расположены достаточно близко к самой мутации. Я решил дать им специальное название. Зачастую я продолжал работу на выходных, а в понедельник брал отгул, чтобы наша лабораторная кухня (где мыли всю посуду, в том числе стерилизовали чашки Петри перед работой) успела все вымыть. Вышло так, что новое название понадобилось во время выходных, когда рядом никого не было. Мутации обычно обозначались буквами, за которыми шли цифры. Например, P31 означает тридцать первую мутацию в серии P, вероятно, вызванную профлавином. На беду, я не смог точно вспомнить, до какой буквы мы уже дошли, поэтому решил назвать своего мутанта FC0 – будучи уверен, что мои инициалы для обозначения мутаций никто покуда не использовал. Новые супрессоры получили затем наименования FC1, FC2 и так далее. Из-за того, что я назвал их своими инициалами, меня попрекали тщеславием, но истинное объяснение – в том, что у меня дырявая память.

Все новые супрессоры с виду были надежными, неослабленными мутациями. А если, подумалось мне, у них тоже есть супрессоры? Так и оказалось. Я даже пошел дальше и обнаружил супрессоров супрессоров супрессоров.

Как же это работало? К счастью, у нас под рукой уже были подходящие гипотезы. Допустим, генетическое послание читается (при синтезе белка) по три нуклеотида за один прием, начиная с определенного места. Для ясности возьмем простейший «текст», в котором просто повторяется триплет ТАГ – раз за разом:

… ТАГ, ТАГ, ТАГ, ТАГ, ТАГ, ТАГ …

Многоточия означают, что кодирующий «текст» стоит и перед

последовательностью, и после нее. Запятые для наглядности отмечают рамку считывания. Я предположил, что эта рамка задается специальным «стартовым» сигналом, расположенным где-то левее указанного отрезка.

Предположим, что наша исходная мутация (получившая название FC0) прибавляет одно основание (нуклеотид) к нуклеотидной последовательности. Следовательно, с этого места рамка считывания сдвинется на один шаг, и получится бессмысленный белок – белок, чья аминокислотная последовательность, порожденная мутацией, окажется совершенно неправильной, и продукт гена не сможет функционировать. Тогда наша простейшая последовательность превращается в:

то есть:

(Лишнее основание для наглядности обозначено как Ц, но оно может быть каким угодно из четырех.)

В таком случае супрессор, подобный FC1, будет *делецией* одного основания где-то поблизости. В промежутке между FC0 и FC1 последовательность останется бессмысленной, она по-прежнему будет считываться со сдвигом, но далее считывание будет происходить нормально.

Наш пример приобретет следующий вид:

то есть:

Если измененный отрезок аминокислотной последовательности не очень важен (а в данном случае были и другие свидетельства в пользу этого), то белок будет работать достаточно хорошо и носитель двух мутаций (FC0 + FC1) будет ближе к дикому типу, чем носитель неослабленной мутации.

Потому я обозначил первый ряд супрессоров знаком минус. Следующий ряд – супрессоров первого ряда супрессоров – мы обозначили плюсом, а *их* супрессоров – снова минусом.

К опытам я приступил в начале мая, теперь же лето было в разгаре. Я уже спланировал заранее поездку с семьей в летний отпуск – едва ли не первый настоящий отпуск в нашей совместной жизни, поскольку теперь мое финансовое положение немного улучшилось. За совсем небольшую плату мы сняли большую виллу на древней горе в Танжере – североафриканском городе у самого Гибралтара. Там мы вели роскошную жизнь: у нас был один постоянный слуга-араб и еще один приходящий ежедневно. Одилия вместе с нашей домработницей-немкой, Элеанорой, учились покупать продукты на арабском базаре, торгуясь, притворяясь, что уйдут, и тому подобное. Наши две дочки упражнялись в плавании на море, я же обычно проводил дни на террасе, в пятнистой тени пальм.

По пути в Танжер я заехал на одну конференцию. Даже в те времена ученые с неохотой посещали конференции, если только они не проводились в каком-то интересном месте. Эта проводилась на перевале Коль де Во, на полдороге вверх по склону Монблана. Я сделал доклад о своих предварительных результатах, которые впоследствии были опубликованы в виде чрезвычайно краткого релиза в материалах конференции.

Проведя месяц в Танжере, я отправился на Биохимический конгресс 1961 г. в Москве. Моя семья осталась на вилле еще на неделю или около того. Москва заметно изменилась со времени моего первого приезда в 1945 г., во время войны. Теперь было

лето, а не середина зимы, город выглядел более ярким и цветущим, чем в унылое военное лихолетье. Я поселился в общежитии университета, где проводился конгресс, и познакомился с некоторыми из русских организаторов. Среди них выделялся Игорь Тамм, русский физик. Влияние Лысенко – человека, который на какое-то время уничтожил генетику в СССР, – ощутимо клонилось к закату. По моим впечатлениям, закат этот был во многом заслугой физиков наподобие Тамма, обладавших значительным политическим влиянием и способных распознать бред в науке с первого взгляда. Многие из нас получили приглашения сделать доклады в рамках биологической секции Российского института атомной энергии[47] – событие, невозможное еще несколько лет назад. Доклады мы читали на английском, но их великолепно переводил (блоками, в ходе выступления) Бреслер[48], русский ученый, с которым мы уже были знакомы – он приезжал в Кембридж. Бреслер не только понимал, о чем мы говорим, но в иных случаях, насколько я мог судить на слух, пояснял ссылки, которые давали докладчики, – воистину замечательная работа.

Московский конгресс стал особенно интересным благодаря результатам, изложенным в докладе Маршалла Ниренберга, тогда мало кому известного. О его опытах я знал понаслышке, но без подробностей. Мэтт Мезельсон, с которым я столкнулся в коридоре, затащил меня на доклад Маршалла в семинарской аудитории где-то в закоулках. Он произвел на меня такое впечатление, что я пригласил Маршалла принять участие в более масштабной секции, где я председательствовал. Он открыл, что можно добавить искусственную матрицу в пробирку, где идет синтез белков, и заставить ее управлять синтезом. А именно, он добавил ряд У – матричную РНК, состоящую только из цепочки урацилов, – и система синтезировала полифенилаланин. Это означало, что триплет УУУ (если код действительно состоит из триплетов) служит кодоном для фенилаланина, и так и оказалось. Позднее я утверждал, что публика была ошеломлена (по-моему, я употребил слово «наэлектризована») этими вестями. Однако Сеймур Бензер опроверг это с помощью фотографии, на которой все, судя по выражению лиц, помирают со скуки! И все же это было эпохальное открытие, после которого прогресс было уже не остановить.

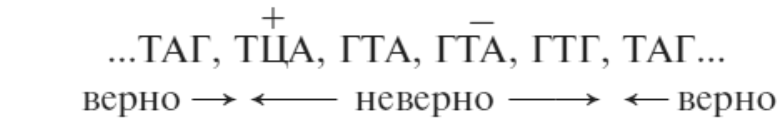
Кроме того, во время своего недельного пребывания в Москве я ходил в гости. Я любил приходить в одну старомодную квартиру с тяжелой мебелью и кроватью за огромным книжным шкафом. И в другую, более современную, оформленную в куда более светлых тонах. Ее хозяин коллекционировал современное

русское искусство. Меня развеселило, когда я увидел, что Алекс Рич показывает хозяину странный новый американский танец (потом я распознал в нем твист). Поскольку талия у Алекса не особенно выделяется, твист в его исполнении смотрелся не то чтобы бойко.

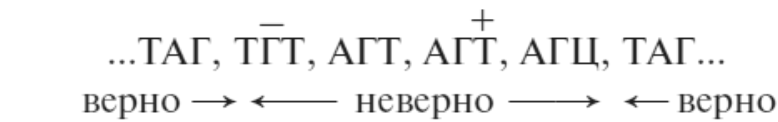
Я вернулся в Кембридж. Следовало продолжать эксперименты дальше, чтобы обосновать наше обозначение мутаций гена *rII* плюсом или минусом, подтвердив, что в нем есть какой-то смысл. Теория предсказывала, что всякая комбинация вида (+ +) или (–) будет мутантной. Мы с коллегами сконструировали множество подобных пар, и все они, как и предсказывалось, оказались неослабленными мутантами. В упрощенном виде теория также предсказывала, что *всякая* комбинация вида (+ —) будет диким типом или чем-то близким к нему. Конечно, мы знали, что для некоторых случаев это верно, поскольку именно так мы изначально сумели выделить супрессор, но многие другие комбинации плюса с минусом оставались непротестированными. Их мы назвали «дяди и тети», поскольку для их создания нередко требовалось совместить мутацию одного поколения с мутацией из предыдущего поколения, но не прямого предка первой. Я попросил Сидни проследить за некоторыми из этих опытов в мое отсутствие, но у него были собственные планы, так что по возвращении мне пришлось проделать это самому.

Тут возникло небольшое осложнение. Некоторые из комбинаций (+ —), которые должны были быть дикого типа, оказались мутантными. Мы избавились от этого затруднения, предположив, что в некоторых случаях мелкий локальный сдвиг рамки считывания между плюсом и минусом давал «бессмысленную» мутацию. Теперь известно, что бессмысленные отрезки возникают из-за триплета, обрывающего синтез полипептидной цепи, в результате чего получается нефункциональный фрагмент белка. Я также понял, что это зависит от точного расположения рамки считывания. Для кода из неперекрывающихся триплетов существует одна верная рамка считывания, но *две* неверных, так что на локальном уровне комбинация (+ —), то есть плюса, за которым идет минус, будет отличаться от комбинации (– +).

Если вернуться к нашему простому примеру, комбинация (+ —) может выглядеть так:



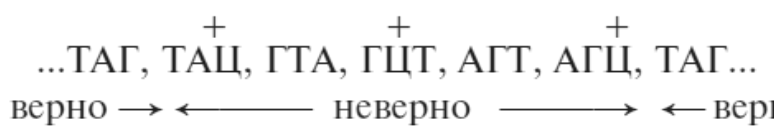
а комбинация (– +) — так:



В первой между двумя изменениями стоит последовательность ГТА, во второй – АГТ. Мы продемонстрировали, что наши неудачные варианты (+ —) или (– +) подчиняются тому же правилу, и это вселило в нас уверенность, что мы на правильном пути.

Перед тем Сидни пришла в голову еще одна мысль. Он допустил, что мутантный вариант (+ +) может реверсировать назад к дикому типу. Он попытался провести такой опыт, но обратная мутация, вероятно, располагалась слишком близко к исходной, поскольку он не смог идентифицировать ее. Другой, несколько более трудоемкий подход состоял в том, чтобы сконструировать тройного мутанта вида (+ + +) или (– —). Наша теория предсказывала, что получится дикий тип, так как три последовательных сдвига по фазе должны были восстановить нужную рамку считывания – разумеется, при условии, что код состоит из триплетов.

Для нашей простейшей последовательности пример мог бы выглядеть так:



Прямой, но трудоемкий способ создать такого тройного мутанта – выбрать три мутации, все со знаком + и не слишком удаленные друг от друга, затем собрать две пары с одинаковой средней по счету мутацией (см. рис. ниже). Трудоемок он потому, что не существует метода отобрать подобную комбинацию мутаций. Необходимо проводить скрещивание и упорно проверять потомство с мутантным фенотипом, перебирая по

отдельности, пока не найдется искомое сочетание (+ +). Последний этап не представляет затруднений. Нужно просто скрестить два двойных. Поскольку каждый содержит среднюю мутацию из трех, истинный дикий тип получиться никак не может. Если же скрещивание дает бляшки, явно похожие на дикий тип, то они почти наверняка и относятся к искомой комбинации (+ + +). В любом случае, это легко проверить, разобрав по частям предполагаемый триплет.

Каждая линия изображает один из двух родительских штаммов. Крестики обозначают мутации. Невозможно рекомбинировать два родительских штамма так, чтобы получить штамм вовсе без мутаций. Средняя мутация будет сохраняться всегда. Более того, у некоторых потомков все три делеции могут оказаться в одном штамме.

Разумеется, триплет будет походить на дикий тип лишь при условии, что код действительно состоит из триплетов. Если основания считываются по 4 или 5 за раз, – мы не могли исключить такую возможность, – вариант (+ + +) будет мутантным, и нам придется сконструировать сочетания (+ + + +) и даже (+ + + + +). Не все сотрудники лаборатории были уверены, что эксперимент удастся. Я же почти не сомневался в успехе. Как и Сидни, который на тот момент уехал в Париж. Он составил список из трех возможных вариантов комбинации (+ + +) для испытания, но, на счастье, после его отъезда я догадался, что два из них, скорее всего, не годятся, поскольку они дадут стоп-кодон, так что мы сконструировали третий, который, по-видимому, не создавал подобных осложнений.

К тому времени я привлек себе на помощь Лесли Барнетта. Были проведены последние этапы скрещиваний, батарея чашек Петри выставлена в инкубатор. После обеда мы зашли их проверить. Нам хватило одного взгляда на ту судьбоносную чашку. Бляшки были! Тройной мутант демонстрировал признаки (фенотип) дикого типа. Мы тщательно проверили номера на чашках Петри, чтобы удостовериться, что нам попалась нужная. Все было в порядке. Я взглянул на Лесли. «Ты хоть понимаешь, – спросил я, – что мы с тобой единственные в мире, кто *знает*, что код состоит из триплетов?»

Ведь результат и вправду был потрясающий. Перед нами

было три различных мутации, каждая из которых отключала определенную функцию гена. Из них мы могли сконструировать три возможных двойных мутации. Каждая из них по отдельности также делала ген нерабочим. Но если мы совмещали все три в пределах одного и того же гена (а мы с помощью отдельных экспериментов продемонстрировали, что все они находятся в одной вирусной частице, не так, что часть попала в один вирус, а остальные – в другой), то ген снова начинал работать. Это было легко объяснимо, если мутации в самом деле представляли из себя вставки или делеции и если код вправду состоял из триплетов. Короче говоря, мы представили первые убедительные доказательства в пользу того, что код триплетный.

Ну, я слегка преувеличиваю. Данные укладывались также в картину кода с *шестью* основаниями на кодон, но этот вариант, как показали дополнительные эксперименты, был маловероятен, и его не приходилось принимать всерьез.

У нас все еще оставалось много работы по уточнению результатов. Мы сконструировали не одного, а шесть различных тройных мутантов – пять типа (+ + +) и одного (– —) – и продемонстрировали, что все они ведут себя как дикий тип. Хлопот у меня стало еще больше, хотя теперь мне оказывал немалую помощь Лесли. Не то чтобы отдыха совсем не было. Однажды вечером, после ужина, я работал в лаборатории, когда вдруг объявилась моя фешенебельная знакомая. Она стояла у меня за спиной, пока я продолжал возиться с пробирками и чашками Петри. «Приходи на вечеринку», – сказала она, запустив пальцы мне в волосы. «Я занят до невозможности, – ответил я, – а где она?» «Вообще-то, – сказала она, – мы думали устроить ее у тебя дома». В конце концов компромисс был достигнут. Они с Одилией организуют небольшой прием гостей, а я приду к ним, когда закончу работу.

Оглядываясь назад, я удивляюсь, как мало мы работали – ведь я летом уезжал на шесть недель, бывал на Монблане, в Танжере и Москве, – и как при этом быстро и напряженно мы трудились. К решающему эксперименту я приступил в начале мая, а статья вышла в последнем выпуске *Nature* за тот же год.

Мы не остановились на достигнутом. В особенности Сидни, который в дальнейшем провел много остроумных экспериментов с нашей системой. В итоге мы решили, что лучше опубликовать полноценный отчет, так что мы с Лесли Барнеттом приложили усилия, чтобы увязать все концы. Это привело к одному важному результату. К тому времени было уже известно, что триплеты УАА и УАГ являются стоп-кодонами. Я был убежден, что УГА – третий стоп-кодон. Сидни изобрел хитроумный способ проверить

это генетически, но наши опыты всегда давали отрицательный результат. Подводя письменные итоги, мы обнаружили, что провели не все возможные эксперименты данного типа. Мы решили не оставлять пробел в наших таблицах, а попросить Лесли в обычном порядке провести те опыты, которые были упущены. К нашему удивлению, теперь результат был положительный! Тогда мы повторили все прежние опыты, и на этот раз они тоже удались! Выяснилось, что во время их проведения мы использовали набор контролей, чтобы убедиться, что все протекает как надо. К несчастью, в каждом опыте тот или иной контроль оказывался упущенным. Когда все контроли были задействованы должным образом, полученный результат дал весомые основания предположить, что УГА – тоже стоп-кодон.

Мы планировали с почетом похоронить наши результаты в августовском сборнике «Философских трудов Королевского общества». Поскольку теперь мы получили кое-что более интересное, мы изъяли описания экспериментов из статьи, предназначенной для «Философских трудов», и сделали из них отдельную статью, которая вскоре вышла в *Nature*. Я несколько удивился, увидев свое имя в подготовленной рукописи, поскольку в обычае нашей лаборатории было подписывать своим именем лишь те статьи, куда ты внес существенный вклад. Просто дружеский совет на соавторство не тянул. «Почему ты вписал меня?» – спросил я у Сидни. Он ухмыльнулся. «Из вредности», – ответил он, и я не стал спорить.

Один из наиболее трудоемких экспериментов Лесли состоял в том, чтобы собрать шесть «плюсов» в одном гене и доказать, что получившийся мутант похож на дикий тип. Трудно описать, насколько подобный эксперимент утомителен и сложен. Искомые шесть «плюсов» требуется соединять поэтапно, на каждом этапе проверяя, получилась ли нужная структура гена. Когда получена и испытана конечная комбинация, ее нужно еще разобрать на части, тоже поэтапно, чтобы убедиться, что она соответствует теории. Даже обзорное описание того, что проделал Лесли, заняло несколько широкоформатных страниц «Философских трудов».

Когда мы занимались окончательной вычиткой рукописи, я сказал Сидни, что, по моему мнению, мы с ним окажемся единственными в мире, кто читал эту статью внимательно. Смеха ради мы решили вставить фальшивую ссылку. Прибавив в одном месте: «Леонардо да Винчи (в частной беседе)», – мы подали статью в Королевское общество. Один из рецензентов (оставшийся нам неизвестным) пропустил ссылку без обсуждения, но нам позвонил Билл Хейз, второй рецензент. Он спросил: «А что

это за молодой итальянец работает у вас в лаборатории?» С неохотой мы удалили ссылку.

Генетическое доказательство того, что код состоит из триплетов, было эффектным достижением, но очень скоро этот факт был установлен прямыми биохимическими методами. Еще важнее в долгосрочной перспективе стало доказательство того, что акридиновые мутации представляли собой мелкие делеции и выпадения участков ДНК. Даже об этом уже в какой-то мере догадывались, потому что Леонард Лерман получил весьма многообещающие физико-химические данные в пользу того, что молекулы акридинов втискиваются *между* основаниями ДНК, а это запросто может привести к вставкам или делециям участков ДНК при копировании. Вместе с тем теория нуждалась в подтверждении прямыми биохимическими методами. Билл Дрейер и Георг Штрайзингер, оба биохимики, планировали добиться этого, хотя ответ они получили не скоро – в то время заниматься биохимией было нелегко с технической точки зрения. Ежемесячно мы с Сидни обсуждали, не стоит ли нам самим взяться за это, но приступить не решались, тем более что Георг был «своим» – то есть успел поработать в нашей лаборатории. В конце концов Георг получил нужные данные – не на материале неизвестных продуктов двух генов, а на вирусном лизоциме. Вышло именно так, как мы и ожидали. В промежутке между мутациями аминокислотная цепочка явно изменилась, и более того, результаты укладывались в картину знаний о генетическом коде, которая начинала вырисовываться.

Вскоре после этого я посетил симпозиум, организованный биологом Конрадом Уоддингтоном (для друзей – Уод) на вилле Сербельони на озере Комо. Там я впервые познакомился с математиком Рене Торном. Чуть ли не первые слова, которые я от него услышал, – что наши исследования акридиновых мутаций наверняка ошибочны. Поскольку до меня уже дошли вести, что наши идеи были доказаны биохимически, я несколько удивился и спросил его, почему он так считает. Он объяснил, что, создавая, например, тройную мутацию, мы неизбежно получим пуассоновское распределение одинарных, двойных, четверных и т. д., так что наши доводы неосновательны. Поскольку мы провели кропотливую сборку наших многочисленных мутантов (и каждый подвергался тщательной проверке), мне с первого взгляда стало ясно, что его возражение не имеет силы, будучи основанным на недоразумении. То ли он недостаточно внимательно прочел нашу статью, то ли прочел, но не понял. Впрочем, по моему опыту, математикам большей частью свойственна леность ума, и в особенности они не любят читать

экспериментальные работы.

Мне Рене Торн показался хорошим математиком, но несколько чванным – его раздражала необходимость растолковывать свои идеи языком, понятным для не-математиков. К счастью, на симпозиуме присутствовал другой тополог, Кристофер Зиман, отлично умевший пересказать идеи Торна.

Еще мне показалось, что Торн по существу слабо понимает, как устроен процесс научного исследования. Того, чего он не понимал, он не одобрял и презрительно называл «англосаксонским». По моим впечатлениям, он был наделен недюжинной биологической интуицией, но, к несчастью, со знаком «минус». Подозреваю, любая высказанная им идея в области биологии наверняка оказалась бы ошибочной.

13. Заключение

Настал момент увязать все ниточки воедино. В картинах, набросанных выше, я попытался изобразить кое-какие стороны биологического исследования – как для того, чтобы представить его отличительный характер, так и для того, чтобы заодно дать несколько этюдов научных штудий как человеческой деятельности.

Неповторимый дух биологическому исследованию сообщает долгосрочная работа естественного отбора. Каждый организм, каждая клетка и все сколько-нибудь крупные биохимические молекулы – конечный итог длительного и затейливого процесса, нередко глубиной в несколько миллиардов лет. В этом биология существенно отличается от физики. Физика, что в фундаментальных ее разновидностях, таких как изучение элементарных частиц и их взаимодействий, что в более прикладных направлениях, таких как геофизика или астрономия, от биологии отличается значительно. Конечно, в последних двух областях ученые тоже имеют дело с изменениями, протекающими за сопоставимые сроки времени, и то, что мы наблюдаем, может быть конечным продуктом длительного исторического процесса. Примером могут служить наслоения пород в Большом каньоне. Однако, хоть звезды и «эволюционируют», они не эволюционируют путем естественного отбора. За пределами биологии мы не видим процесса точной геометрической репликации, который, наряду с репликацией мутантных генов, приводит к тому, что редкое становится типичным. Даже если нам порой попадается на глаза что-то вроде аналога этого процесса, он безусловно не повторяется снова и снова, не приводит к наращению сложности.

Другая ключевая особенность биологии – наличие множеств тождественных образцов сложных структур. Разумеется, многочисленные звезды в общем сходны друг с другом, а множество кристаллов в геологических породах должны обладать сходной структурой. Но ни в том, ни в другом случае никто не видел множества звезд или кристаллов, подобных друг другу во всем до мельчайших деталей. Напротив, молекула белка одного типа обычно представлена множеством полностью идентичных копий. Если бы они возникали по чистой случайности, без помощи естественного отбора, вероятность их появления следовало бы рассматривать как бесконечно малую.

Физика отличается и тем, что ее выводы можно выразить в виде могучих, емких и часто контринтуитивных общих законов. В

биологии нет по сути ничего аналогичного специальной и общей теории относительности, или квантовой электродинамике, или даже таким простейшим законам сохранения, какие известны ньютоновской механике: сохранения энергии, момента и углового момента. У биологии есть собственные законы, например, менделевские законы генетики, но они нередко суть всего лишь довольно грубые обобщения, из которых имеются важные исключения. Законы физики, как считается, одинаковы повсюду во Вселенной. Вряд ли это утверждение справедливо для биологии. Мы не представляем себе, насколько внеземная биология (буде таковая существует) похожа на нашу. Можно с достаточной уверенностью предположить, что ею тоже будет управлять естественный отбор или что-то вроде него, но даже это всего лишь правдоподобная догадка.

Что присуще биологии, так это *механизмы* – механизмы, состоящие из химических компонентов и трансформирующиеся под влиянием других, более позднего происхождения, механизмов, которые наслаиваются на более ранние. Бритва Оккама – полезный инструмент в физических науках, но ею бывает весьма опасно орудовать в биологии. Потому в биологических исследованиях опрометчиво руководствоваться красотой и элегантностью. Хотя о ДНК можно сказать, что она проста и элегантна, следует помнить, что ДНК почти наверняка возникла на заре жизни, когда живая природа должна была быть устроена просто – иначе она не смогла бы функционировать.

Биологам следует постоянно помнить о том, что наблюдаемое ими не спроектировано, а развилось в ходе эволюции. Можно предположить, следовательно, что именно эволюционными соображениями биология должна руководствоваться в значительной степени, но это далеко не так. Достаточно трудно изучать то, что происходит сейчас. Пытаться точно установить, что происходило в ходе эволюции, еще труднее. Поэтому эволюционные соображения могут быть полезны как *подсказки*, обозначающие дальнейшие направления исследований, но весьма опасно чрезмерно полагаться на них. Слишком легко прийти к ошибочным умозаключениям, если еще не достигнуто ясное понимание изучаемого процесса.

Все это может серьезно помешать физикам освоиться в биологических исследованиях. Физики слишком склонны искать неверные обобщения, стряпать теоретические модели, которые оказываются слишком красивыми, слишком убедительными и слишком гладкими. Неудивительно, что такие модели редко согласуются с данными. Чтобы создать по-настоящему хорошую биологическую теорию, нужно вглядеться в кавардак, созданный

эволюцией, и различить за ним базовые механизмы, понимая, что поверх них наверняка наслоились другие, вторичные механизмы. То, что физику представляется безнадежно запутанным процессом, природа могла посчитать простейшим решением, ведь она умеет лишь надстраивать поверх того, что уже имеется.

Хорошей иллюстрацией может служить генетический код. Кому бы пришло в голову изобрести столь сложное распределение 64 триплетов (см. Приложение В)? В теории очевидное решение – код без «знаков препинания» (см. с. 171). Элегантное решение, основанное на совсем простых посылках, – и притом совершенно неверное. Однако в генетическом коде есть своего рода простота. Все кодоны состоят лишь из трех оснований. Азбука Морзе, напротив, состоит из символов разной длины, более короткие последовательности кодируют более частотные буквы. Благодаря этому код более экономен, но подобные свойства слишком сложны, чтобы они могли возникнуть на раннем этапе эволюции. В биологии, следовательно, доводам от «экономии» не следует особенно доверять, ведь мы не знаем конкретных проблем, с которыми сталкивались мириады организмов в ходе эволюции. А не зная этого, как можно определять степень затратности и окупаемости?

Из примера с генетическим кодом можно извлечь и более общий урок: что в биологии некоторые проблемы невозможно – если не вообще, то на данном этапе – разрешить теоретическими методами по двум основным причинам. Первую я уже обозначил: наблюдаемые в настоящее время механизмы могут быть отчасти продуктом исторической случайности. Вторая состоит в том, что необходимые «расчеты» могут оказаться непомерно сложными. Это, по-видимому, применимо к проблеме укладки белковых молекул.

Природа производит «расчеты» по укладке играючи, безукоризненно и одновременно – сочетание, которое мы и надеяться не можем точно воспроизвести. Более того, эволюция сумеет найти удачные стратегии использования возможных структур так, чтобы прийти к нужной укладке кратчайшим путем. Окончательная структура представляет собой тонкий баланс двух больших чисел – энергии притяжения между атомами и энергии отталкивания. Ту и другую очень трудно рассчитать точно, и все же для оценки свободной энергии любой возможной структуры нам приходится оценивать разницу между ними. Проблему еще больше осложняет тот факт, что процесс обычно происходит в водном растворе, так что нам приходится учитывать множество молекул воды по соседству с белковой молекулой.

Эти затруднения не означают, что нам не стоит искать общие

принципы (например, белок в водном растворе сворачивается так, чтобы гидрофобные боковые цепочки не контактировали с водой), но они означают, что, возможно, подобные проблемы стоит обойти и не затрагивать, когда еще слишком рано[49].

Из истории молекулярной биологии можно извлечь немало других уроков, хотя и в других областях науки. Удивительно, как одно элементарное заблуждение может завести в непроглядный туман. Одним из примеров может служить моя ошибочная идея, будто каждое из оснований ДНК существует по крайней мере в двух различных формах. Вторая моя ошибка, сыгравшая более роковую роль, – отождествление рибосомной РНК с информационной (матричной) РНК. Но ведь какой правдоподобной эта идея казалась! Эмбриолог Жан Браше продемонстрировал, что в цитоплазме клеток, в которых ускоренно протекает синтез белков, присутствует много РНК. Мы с Сидни знали, что должен быть какой-то гонец, передающий наследственное послание от каждого гена ядерной ДНК рибосомам цитоплазмы, и мы предполагали, что эту роль выполняет РНК. В этом мы оказались правы. Кто бы осмелел настолько, чтобы утверждать, что наблюдаемая нами РНК – *вовсе не* гонец, что гонцом служит другой тип РНК, еще не открытый, быстро распадающийся и потому присутствующий в малых количествах? Лишь постепенное накопление экспериментальных данных, противоречащих нашей основной идее, смогло разбить наш шаблон мышления. Притом мы остро сознавали, что тут что-то не так, и постоянно стремились выяснить, что же именно. Лишь недовольство собственной теорией позволило нам определить, где же закралась ошибка. Не прояви мы такую въедливость в размышлениях над этими противоречиями, ответа нам было бы не видать. В конечном итоге, конечно, ошибку обнаружил бы кто-то другой, но прогресс в данной области затормозился бы – а мы бы оказались в дураках.

Трудно передать словами – нужно пережить это самому, – волнующее чувство внезапного озарения, света, заливающего сознание, когда верная идея вдруг встает на свое место. Вдруг вы понимаете, как много загадочных прежде фактов красиво объясняется благодаря новой гипотезе. Хочется пнуть себя за то, что эта идея не пришла в голову раньше, – ведь теперь все настолько очевидно. Но до этого момента все было скрыто в тумане. Нередко становится ясно, что для доказательства новой идеи требуется иной тип эксперимента. Иногда такие эксперименты можно провести чрезвычайно быстро, и если они удаются, то развеивают всякие обоснованные сомнения по поводу гипотезы. В таких случаях переход от смутных недоумений к

практически полной уверенности может случиться за год, а то и быстрее.

Выше, в гл. 10, я говорил о значении общих, отрицательных гипотез (если имеются удачные), об ошибке смешения процесса с совершенно отличными от него механизмами, управляющими им, и в особенности о том, как важно не перепутать второстепенный, вспомогательный процесс с основным механизмом – предметом исследования. Однако принципиальная ошибка, которую я наблюдаю в большинстве современных теоретических работ, – представление, будто теория дает пригодную модель объяснения какого-либо конкретного природного механизма, а не является просто демонстрацией («авось-теорией»). Теоретики чаще всего слишком прикипают душой к собственным идеям, главным образом лишь потому, что так долго их придерживались. Непросто увериться, что ваша любимая теория, которая действительно в некоторых отношениях неплохо работает, может быть совершенно ложной.

Главная беда в том, что природа настолько сложна, что возможно достаточно много разнообразных теорий, в какой-то мере объясняющих данные. Если в биологии простота и элегантность – опасные критерии для поисков верного ответа, какие ограничения помогут найти дорогу в лесу возможных теорий? Как мне представляется, единственные по-настоящему полезные ограничения содержатся в экспериментальных данных. Но даже эта информация не лишена подвохов, ведь, как мы убедились, экспериментальные данные часто обманчивы или откровенно ошибочны. Недостаточно, следовательно, обзорного знакомства с экспериментальными данными – требуется глубокое и критическое владение многими типами данных, поскольку невозможно предсказать заранее, какой факт сорвет покров с тайны.

По-моему, мало кто из биологов-теоретиков применяет подобный подход. Столкнувшись с видимым затруднением, они обычно предпочитают латать дырки в теории, а не подвергать ее решительной проверке. Стоит задаться вопросом: в чем суть выстроенной мною теории и как ее можно проверить? – даже если для этого потребуется какой-нибудь новый экспериментальный метод.

Теоретику в биологии необходимо понимать, что крайне мало шансов получить полезную теорию (в отличие от простой демонстрации), просто придумав яркую идею, имеющую какое-то отдаленное отношение к фактам, а точнее, к тому, что вам кажется фактами. Еще менее вероятно, что удачная теория получится с первой попытки. Профессионалам ведомо, что

приходится создавать теорию за теорией, прежде чем удастся сорвать куш. Сам процесс, в ходе которого отбрасывается одна теория за другой, сообщает им долю критической отстраненности, необходимой для успеха.

Задача теоретиков, особенно в области биологии, – предлагать новые эксперименты. Удачная теория дает не просто предсказания, но неожиданные предсказания, которые затем оказываются верными. (Если предсказания очевидны для экспериментаторов, зачем им теория?) Теоретики часто сетуют, что экспериментаторы игнорируют их рассуждения. Но стоит только одному теоретику создать одну теорию вышеописанного типа, весь мир дружно (и не всегда правильно) решит, что у него особый дар понимания трудных проблем. Тогда он может попасть в неловкое положение: его завалят вопросами те самые экспериментаторы, которые ранее «игнорировали» его. Если эта книга поможет кому-то создать хорошую биологическую теорию, она выполнит одну из своих главных задач.

14. Эпилог. Зрелые годы

В июне 1966 г. состоялась ежегодная конференция в Колд Спринг Харбор, на этот раз посвященная генетическому коду. Она ознаменовала конец классической молекулярной биологии, поскольку точная расшифровка генетического кода – маленький словарик – продемонстрировала, что в общих чертах основные идеи молекулярной биологии верны. Меня и многих других – как коллег, так и стороннюю публику – поражало, насколько быстро мы этого достигли. Приступая к биологическим исследованиям в 1947 г., я и не подозревал, что все главнейшие вопросы, которые меня волновали, – из чего состоит ген, как он воспроизводится, как он включается и выключается, как работает – получат ответы еще при моей научной жизни. Я выбрал тему или комплекс тем, которые, как мне представлялось, переживут мою пору активной научной деятельности, а теперь оказалось, что мои амбиции по большей части утолены.

Безусловно, не все вопросы получили полные ответы. Мы всё еще не знали последовательности оснований ни одного конкретного гена. Наши представления о биохимии репликации генов были вульгаризацией. Механизмы управления генами были изучены только у бактерий, и даже в этом случае молекулярные тонкости оставались неизвестными. О регуляции генов у высших организмов мы не знали, можно сказать, ничего. И хотя мы выяснили, что матричная РНК управляет синтезом белков, сама рибосома, на которой синтезируются белки, фактически оставалась для нас черным ящиком. И все же к 1966 г. мы поняли, что *основания* молекулярной биологии теперь утвердились достаточно прочно, чтобы использовать их как вполне надежную базу для долгосрочной задачи прояснения множества деталей.

Мы с Сидни Бреннером решили, что настало время переключиться на новые области. Мы выбрали эмбриологию, которую теперь часто называют более общим термином «биология развития». После долгого чтения и размышления Сидни выбрал маленького червячка-нематоду *Caenorhabditus elegans* в качестве модельного организма, потому что он быстро размножается, его легко разводить в лаборатории, и у него нетипичная, но интересная наследственность. (Он – самооплодотворяющийся гермафродит.) Почти все исследования в настоящее время, которые проводятся на этом животном – его используют даже в изучении старения, – выросли из тех новаторских работ Сидни.

Я решил, что ключевую роль в развитии играют градиенты, что бы они из себя не представляли. Каким-то образом клетка

эпителия (клеточного слоя) словно бы знала, в каком месте слоя она находится. Это объясняли существованием «градиентов» в той или иной форме – вероятно, закономерных изменений концентрации какого-то вещества от одной части слоя к другой. Природа этих постулируемых градиентов была тогда неясна. Примерно на этом этапе к нам присоединился Питер Лоуренс, и я основательно опирался на его работу по градиентам в кутикуле насекомых, исследования которых впервые начал Майкл Локк. Мои коллеги Майкл Уилкокс и Грэм Митчисон занимались еще более примитивной системой – расположением клеток в длинных цепочках, образуемых клетками сине-зеленых водорослей (теперь их называют бактериями). Несмотря на все затраченные усилия, они не сумели даже подступиться к биохимическим основам проблемы – из каких молекул состоит тот или иной градиент, – и в конце концов я переключился на другие аспекты темы. Я заинтересовался гистонами, небольшими белковыми молекулами, сопровождающими ДНК в хромосомах высших организмов, и стал внимательно присматриваться к исследованиям моих коллег Роджера Корнберга, Аарона Клуга и других, которые впоследствии определили структуру нуклеосом – маленьких телец, на которые наматывается хромосомная ДНК.

В 1976 г. я решил взять творческий отпуск и отправиться в Солковский институт биологических исследований (*The Salk Institute for Biological Studies*). Он расположен почти у самых утесов, обращенных к Тихому океану, в Ла Хойя – пригороде Сан-Диего в долине Южной Калифорнии. На протяжении двенадцати лет, почти со времени официального открытия института 1 декабря 1960 г., я числился номинальным научным сотрудником (по факту – членом выездного комитета), а кроме того, поддерживал с ним связь еще до открытия. В самом начале я и Бруно Броновски[50] летали из Лондона в Париж консультироваться с Джонасом Солком, Жаком Моно, Мелом Коном и Эдом Ленноксом по таким захватывающим вопросам, как устав задуманного института.

Президент Солковского института, д-р Фредерик де Хоффман, приложил немалые усилия, чтобы уговорить меня остаться. В конце концов он упросил Фонд Кикхефера обеспечить мне место. Я уволился из Совета медицинских исследований. Мы с Одилией поселились в Южной Калифорнии, где с тех пор и проживаем.

Калифорния на востоке граничит с пустыней, на западе – с Тихим океаном, на юге – с Мексикой, а на севере – со штатом Орегон, где, по-моему, все время идет дождь. По площади Калифорния почти вдвое больше Британии, по населению – почти

в два раза меньше и заметно богаче. Там развитая, впечатляющая система университетов. Мы с Одилией – иностранцы с видом на жительство, то есть иммигранты; впрочем, мы сохраняем британское гражданство. Иммигранты не имеют права голосовать, но во всех остальных отношениях имеют те же права и обязанности, что граждане США, включая обязанность платить налоги.

Лично я в Южной Калифорнии чувствую себя как дома. Я люблю достаток и неторопливый образ жизни. Близость океана, гор и пустыни – тоже развлечение. На мили вокруг тянутся красивые пляжи, по которым можно гулять – когда не сезон, они почти пустынны. До гор добираться всего час, и они выше любых гор на Британских островах (без преувеличения), а зимой часто покрыты снегом. Высочайшие вершины – со стороны пустыни. Весной, если хватает зимних дождей, пустыня расцветает. Но и в другие сезоны она исполнена странного очарования, в том числе из-за нежных красок и широких просторов неба.

Несмотря на этот, можно сказать, райский климат, ученые тут трудятся неустанно. Вернее даже, иные трудятся настолько неустанно, что у них не остается времени серьезно поразмыслить. Им стоило бы прислушаться к пословице «Жизнь в трудах – жизнь в трубу»[51]. В других местах Америки мне не так уютно. Нью-Йорк по расстоянию и атмосфере кажется мне чуть ли не таким же далеким, как Лондон. Стало быть, в отношении Нью-Йорка и Калифорнии я прямая противоположность Вуди Аллену. Вуди любит Нью-Йорк и терпеть не может Калифорнию. По его словам, «там единственное достижение культуры – в том, что можно поворачивать направо на красный свет». Но, видимо, ему нравится напряженный ритм жизни Восточного побережья.

Молекулярная биология не стояла на месте за десятилетие, прошедшее с 1966 г., но это был по большей части период закрепления достижений. Вероятно, самым громким открытием стали ретровирусы – РНК-вирусы, которые транскрибируются в ДНК и затем встраиваются в хромосомную ДНК. Ключевое открытие совершили независимо Говард Темин и Дэвид Балтимор. За это в 1975 г. они получили Нобелевскую премию по медицине, совместно с Ренато Дульбекко, который работает теперь в Солковском институте. (Вирус, вызывающий СПИД, относится к ретровирусам. Без этой основополагающей работы трудно было бы вообще понять, что такое СПИД.)

Хотя я тогда этого еще не понимал, молекулярная биология стояла на пороге огромного прорыва, который совершат три новые технологии: рекомбинантные структуры ДНК, быстрое секвенирование ДНК и моноклональные антитела. Критики,

утверждавшие ранее, что от молекулярной биологии мало практической пользы, смолкли, осознав, что новые технологии могут приносить деньги. Не буду здесь пытаться описывать подробности всех этих важнейших достижений, а также удивительные результаты, появляющиеся чуть ли не каждый день, в основном потому, что сам я в них не принимал прямого участия.

Я решил, что переезд в Солковский институт – идеальная возможность увлечься работой мозга. Много лет я наблюдал за отдельными областями этой сферы издали. (Об исследованиях Дэвида Хьюбела и Торстена Визеля, посвященных зрительной системе, я узнал из сноске к статье в литературном журнале *Encounter*.) Я сообразил, что, если хочу более серьезно заняться мозгом, начинать нужно сейчас или никогда, ведь мне уже перевалило за шестьдесят.

Мне понадобилось несколько лет, чтобы расстаться с прежними интересами, тем более что в молекулярной биологии непрерывно происходили чудеса. Одним из чудес стало открытие того, что во многих случаях отрезок ДНК, кодирующий одну полипептидную цепочку, не непрерывен, а перебивается длинными отрезками как будто бы бессмысленных последовательностей. Эти последовательности, которые назвали интронами, удаляются из заготовки матричной РНК благодаря процессу, называемому сплайсингом. Получившаяся матричная РНК, в которой все кодирующие кусочки (экзоны) теперь собраны воедино, отправляется затем в цитоплазму, чтобы управлять на рибосоме синтезом того белка, который она кодирует.

Подобные интроны встречаются преимущественно у высших организмов. В наших собственных генах интроны, то есть некодирующие последовательности, зачастую длиннее, чем кодирующие (экзоны). Интроны встречаются намного реже у тех «высших» организмов (таких как плодовая мушка-дрозофила), у которых сравнительно небольшой геном. А у примитивных организмов, таких как бактерии, интроны практически отсутствуют, разве что в очень специфических позициях [короткие интроны в генах транспортной РНК].

Кроме того, было обнаружено, что не все отрезки ДНК *в промежутках* между генами так уж значимы. Большая часть нашей ДНК – возможно, до 90 % – на первый взгляд представляет собой ненужный мусор. Даже если она чем-то полезна, ее функция, вероятно, не зависит напрямую от ее точной последовательности. Мы с Лесли Орджелом написали статью, в которой выдвинули предположение, что это «эгоистичная ДНК», а лучше было бы сказать, «паразитическая ДНК», которая

существует не ради пользы организма, а ради самой себя. Ричард Докинз уже наметил бегло такую возможность в своей книге «Эгоистичный ген»[52].

Мы с Лесли предположили, что эти эгоистичные фрагменты ДНК возникали неоднократно и независимо как паразиты, которые перепрыгивали по хромосоме с места на место, оставляя свои копии в хозяйской ДНК. Через какое-то время многие из этих последовательностей становились бессмысленными из-за случайных мутаций и затем постепенно в долгосрочной перспективе уничтожались клеткой-хозяином. Одновременно с тем в хозяйскую ДНК могли вторгаться новые паразитические последовательности, пока в конце концов соотношение между хозяйской и паразитической ДНК не достигало равновесия. Верны ли эти соображения – еще предстоит выяснить.

Возможность существования подобной эгоистичной ДНК – именно то, что могла бы предсказать теория естественного отбора. Вам, без сомнения, известно, что такое паразит – например, ленточный червь, но вам поначалу может показаться странной идея, что паразитом может быть и молекула, живущая в ваших хромосомах. А почему бы и нет? Отметим, существование интронов оказалось едва ли не полной неожиданностью. Никто не высказывал внятных предположений об их существовании до того, как экспериментаторы случайно их обнаружили. Интроны, возможно, были бы открыты раньше, если бы имелись в сколько-нибудь заметных количествах у кишечной палочки или ее фагов. Классическая генетика не давала никаких намеков на их существование, даже у такого организма, как дрожжи, геном которых был картографирован с достаточно высокой точностью. Интроны – классический пример того, что можно упустить, пользуясь в чистом виде методом «черного ящика», то есть изучая лишь поведение организма и не заглядывая, что у него внутри.

В этот период я также написал научно-популярную книгу о происхождении жизни. Мы с Лесли Орджелом во время поездки на научную конференцию по проблеме связи с внеземным разумом (*Communication with Extraterrestrial Intelligence, CETI*), которая проводилась под Ереваном, в Советской Армении, в сентябре 1971 г., пришли к мысли, что, возможно, жизнь на Земле произошла от микроорганизмов, засланных к нам на беспилотном космическом корабле высшей цивилизацией из иного мира. К этой теории нас привели два факта. Первый – единство генетического кода, указывающее на то, что на каком-то этапе жизнь прошла сквозь популяционное бутылочное горлышко. Второй – то, что возраст Вселенной, по-видимому, вдвое с лишним превышает возраст Земли, следовательно, было

достаточно времени, чтобы жизнь могла дважды пройти путь от простейших начал к высокоорганизованному разуму.

Мы назвали нашу теорию «направленная панспермия». Термин «панспермия», введенный в 1907 г. шведским физиком Сванте Аррениусом, означает гипотезу, что микроорганизмы прибыли на Землю из космоса и посеяли семена всей земной жизни. Мы добавили «направленная», чтобы обозначить, что кто-то целенаправленно каким-то образом отправил сюда микроорганизмы.

Когда пишешь популярную книжку о происхождении жизни, главная трудность в том, что эта проблема лежит преимущественно в сфере химии, и преимущественно органической химии. «Чайники», как правило, химию не любят. «Я всё поняла, – сказала как-то моя мама, когда я дал ей прочесть одну рецензию, – кроме этих иероглифов». Однако цель моей книги состояла не в том, чтобы решить проблему происхождения жизни, а в том, чтобы дать представление о множестве областей науки, задействованных в ее решении, от космологии и астрономии до биологии и химии.

Сам я относился и отношусь к идее направленной панспермии довольно бесстрастно – в книге даже есть объяснение, что такое хорошая теория и почему наша теория, не будучи в принципе недоказуемой, очевидным образом весьма спекулятивна. Книга вышла в 1981 г. в издательстве *Simon & Schuster* под заглавием «Сама жизнь» (*Life Itself*). Хотя я считал этот заголовок слишком фундаментальным, не соответствующим содержанию, издатель настоял на нем.

Вернемся к мозгу. Когда я впервые решил вплотную заняться его изучением, мне казалось, что с проблематикой я уже по большей части знаком, по крайней мере в общих чертах. В Кембридже я много лет общался с Хоресом Барлоу, с которым меня познакомил мой друг Георг Крайзель, математик, и в пятидесятые слышал доклад Хореса в Гарди-клубе, о лягушачьем глазе и гипотетическом «детекторе насекомых» в нем. В том же Гарди-клубе я слушал выступление Алана Ходжкина и Эндрю Хаксли, посвященное их знаменитой модели нервного импульса в аксоне кальмара. Позже я познакомился с нейрофизиологом Дэвидом Хьюбелом на небольшой конференции, проходившей в Солковском институте в 1964 г. Задача этой конференции заключалась в том, чтобы проинформировать сотрудников института о текущем положении дел в нейробиологии, на тот случай, если мы планируем у себя в институте назначения в этих областях.

На той же конференции я впервые познакомился с

нейрофизиологом Роджером Сперри и нейроанатомом Валле Наута. Докладчиков было всего чуть больше десятка, но слушателей примерно столько же, поскольку в то время Солковский институт был еще молод. Однако слушатели являли собой грозную команду – среди них были, к примеру, Жак Моно и физик Лео Сцилард. Аудитория была настроена столь критически, что последний докладчик буквально дрожал, выходя на кафедру. Жаль, что Солковский институт не смог приступить к работе в области нейробиологии уже тогда. На тот момент это было невозможно по финансовым причинам, но сейчас половина его исследований связана с нейробиологией.

Вскоре я обнаружил, что мои познания чрезвычайно скудные. Помимо того, что со времени, когда я впервые обратил внимание на нейроанатомию и нейрофизиологию, в этих отраслях наука ушла далеко вперед, были еще целые области, о которых я не знал совсем ничего, – например, психофизика. (Психофизика – это не какая-то новая калифорнийская секта. Это старое название того отдела психологии, который занимается *измерениями* реакций человека или животного на физические стимулы, такие как свет, звук, прикосновение и т. д.[53])

Более того, оказалось, что появилась новая дисциплина, именующая себя когнитивной наукой. (Злые языки говорят, что любая область, использующая в самоназвании слово «наука», скорее всего, таковой не является[54].) Когнитивная наука возникла как одна из форм бунта против бихевиоризма. Бихевиористы полагали, что следует изучать лишь поведение животного и не пытаться объяснять или моделировать никакие постулируемые *психические* процессы в голове этого животного. Бихевиоризм стал господствующей школой психологии в первой половине нашего столетия, особенно в Америке.

Когнитивисты, в отличие от бихевиористов с их догматизмом, считают, что необходимо выстроить внятные модели психических процессов, особенно человеческих. Современная лингвистика – важная составляющая когнитивистики, поскольку занимается как раз этим. Однако заглянуть в сам реальный мозг особого стремления не наблюдается. Многие когнитивисты склонны рассматривать мозг как «черный ящик», который лучше не открывать. По правде говоря, иные *определяют* когнитивистику как исследования, игнорирующие предметы наподобие нервных клеток. Обычная процедура в когнитивистике – выделить какое-то психологическое явление, создать теоретическую модель постулируемых ментальных процессов, а затем протестировать эту модель методом компьютерной симуляции, чтобы убедиться, что она

работает так, как, по мнению автора, должна работать. Если она согласуется хотя бы с некоторыми психологическими данными, то считается полезной моделью. То, что она вряд ли верна, по-видимому, никого не волнует.

Я считал и считаю все это в высшей степени курьезным. По сути, это философский подход функционалистов, убежденных, будто все, что нужно, – это изучать функционирование человека или животного, и что изучать его можно абстрактно, не задумываясь о том, какие элементы или детали в реальности служат изучаемым функциям. Подобный подход, как я обнаружил, широко распространен среди психологов. Иные заходят даже так далеко, что считают точное знание о том, что происходит в голове, бесполезным для психологии. Они лупят кулаком по столу, отстаивая подобные взгляды.

Если начать допытываться, почему они так считают, они обычно отвечают, что весь этот мешок с хитростями столь дьявольски мудреный, что не стоит и пытаться изучать его пристально. Очевидное возражение на это – если он и впрямь настолько сложен, каким образом они надеются разобраться в его работе, всего лишь наблюдая за тем, что происходит на входе и на выходе, и игнорируя то, что посредине? Единственный ответ, который мне удавалось получить на этот вопрос, – что важно изучать организмы на более высоких уровнях и что исследование нейронов *само по себе* (курсив мой) подобных проблем никогда не разрешит. Под этим я полностью подписываюсь, но не понимаю, как из этого следует, что нужно игнорировать нейроны. Делать трудную работу, когда одна рука привязана за спиной, – вряд ли выигрышная стратегия.

Мои собственные предрассудки прямо противоположны функционалистским: «Хочешь понять функцию – исследуй структуру», – так я должен был говорить в мою пору молекулярной биологии. (Кажется, я сказал это, когда служил на флоте.) Думаю, что к этим проблемам следует подходить на *всех* уровнях, как и было принято в молекулярной биологии. Классическая генетика в конечном итоге тоже основана на методе «черного ящика». Перелом наступил, когда ее соединили с биохимией. В природе межвидовые гибриды обычно бесплодны, но в науке часто верно обратное. Скрещивание дисциплин часто оказывается на удивление плодотворным, тогда как научная дисциплина, сохраняющая излишнюю частоту, обычно угасает.

Верно, что при изучении сложной системы нельзя даже сформулировать суть проблем, не рассмотрев высших уровней этой системы, но *доказательства* любой теории насчет высших уровней, как правило, требуют подробных данных с низших

уровней, если мы хотим надежно обосновать ее. Более того, данные исследований на низших уровнях часто дают важные подсказки для построения новых теорий на высших. Вдобавок ко всему полезную информацию об элементах низших уровней можно получить, изучая их у более простых животных, с которыми легче работать. Примером могут служить недавние исследования механизмов памяти у беспозвоночных.

Первая проблема для меня была – решить, на каком животном сосредоточить внимание. Иные из моих сотоварищей по молекулярной биологии сделали выбор в пользу мелких, довольно примитивных животных. Как уже упоминалось, Сидни Бреннер выбрал нематоду. Сеймур Бензер занялся генетикой поведения крошечной плодовой мушки-дрозофилы, отчасти потому, что на ней уже проводилось много основополагающих генетических исследований.

Я решил, что мой главный предмет *долгосрочного* интереса – проблема сознания, хотя и понимал, что непосредственно с этого начинать глупо. Сознание очевиднее всего проявляется у человека – по крайней мере я знаю, что оно есть у меня, и располагаю достаточными основаниями подозревать, что оно есть у вас. Есть ли сознание у плодовой мушки – вопрос остается открытым. На работу с людьми, однако, имеется множество серьезных экспериментальных ограничений, так как многие опыты невозможны по этическим причинам. Потому я счел разумным заняться животными, эволюционно близкими человеку, – млекопитающими и в первую очередь приматами, то есть обезьянами.

Следующий вопрос был в том, чтобы выбрать конкретный аспект изучения мозга млекопитающих. С моими скудными знаниями я решил сделать очевидный выбор и заняться зрительной системой. Человек – животное визуальное (как и обезьяны), и по различным аспектам зрения уже было проведено немало исследований.

Как изучать человеческое зрение, работая с обезьянами? Очевидный подход – проводить то, что допустимо, на человеке, а параллельно изучать ту же систему на обезьянах или других млекопитающих. В изучении восприятия становится ныне общепринятой практикой опираться на тщательные психофизические исследования, проведенные на человеке (а также менее надежные психофизические исследования на обезьянах), в комплексе со всеми данными нейроанатомии и нейрофизиологии о соответствующих областях мозга обезьяны. Иногда можно привлечь и другие данные, полученные на человеке, такие как индуцированные потенциалы (тип волновой

активности мозга) или различные виды сканирования, довольно затратные, но все это дает гораздо более низкое разрешение как в пространстве, так и во времени, и гораздо менее информативно.

Вот почему для таких, как я, зрительная система привлекательна – ведь, насколько нам известно, макака видит так же, как мы. Разумеется, одним из важнейших предметов для нас является язык, так как это одно из главных отличий человека от всех низших животных. К несчастью, именно по этой причине невозможно найти модельное животное для подобных исследований. Поэтому я считаю, что современная лингвистика, сколь угодно развитая, обречена зайти в тупик, если мы не сможем получить больше знаний о том, что происходит у нас в голове, когда мы разговариваем, слушаем речь и читаем. Если язык устроен столь же сложно, как и зрение (что более чем вероятно), вероятность понять, как он работает, без этого дополнительного знания кажется мне довольно низкой. Лингвисты, что неудивительно, обычно находят этот аргумент неубедительным[55].

Я также решил, что по крайней мере на первых порах не стану пытаться экспериментировать. Помимо того, что опыты часто затруднительны технически, я полагал, что принесу больше пользы как теоретик. Мне представлялось, что я смогу выполнить полезную роль, если рассмотрю проблему зрения со всех возможных ракурсов. Я надеялся, что сумею помочь возвести мосты между различными научными дисциплинами, изучающими мозг каждая со своей точки зрения. Я не особенно надеялся родить какие-либо радикально новые теоретические идеи в столь немолодом возрасте, но был убежден, что смогу плодотворно сотрудничать с учеными помоложе. В любом случае, я считал, что в этой области интересное закончится не скоро и что в мои годы я имею право делать что-то ради собственного развлечения, при условии, что у меня получится хотя бы иногда вносить какой-то полезный вклад.

После того как я определился с решением изучать зрительную систему млекопитающих, встал вопрос, с какого аспекта начинать. Я не получал никакого медицинского образования, так что мое знание нейроанатомии было почти нулевым. Я решил начать с нее, поскольку считал ее самой нудной составляющей. Лучше, думал я, отделаться от нее поскорее, прежде чем приступить к более интересным предметам.

К своему удивлению, я вскоре обнаружил, что в сухой нейроанатомии произошла незаметная революция. В первую очередь благодаря изобретению разнообразных, достаточно простых биохимических методов появилась возможность изучать

взаимосвязи между различными зонами мозга. Притом эти технологии были не только эффективными, но и значительно более надежными, чем старые методы. На беду, к людям они по большей части были неприменимы (вы не можете в конце эксперимента вскрыть аспиранта, выполнявшего роль испытуемого, по очевидным этическим причинам). В результате мы оказались в курьезной ситуации: мы больше знаем о нейронных связях в мозгу макаки, чем о них же в мозгу человека. В принципе, мы скоро будем иметь столько данных об общей картине нейронных связей макаки, о распределении в ее мозгу различных химических нейромедиаторов и рецепторов к ним, что единственным способом оперировать всей этой информацией будет хранение ее в компьютерах, причем в какой-нибудь наглядно доступной графической форме.

Я начал с того, что обратился к публикациям и обзорам экспериментальных данных. Оказалось, что экспериментаторов не так сложно понять, если вы искренне интересуетесь их темой и предварительно затратили кое-какие усилия, чтобы по их публикациям составить себе представление о том, какие задачи они ставят. Так я обзавелся множеством новых друзей, перечислять которых тут не хватит места. Мне посчастливилось найти в Ла Хойе несколько человек, интересующихся зрением либо теорией. Команда отделения психологии в Калифорнийском университете в Сан-Диего, под руководством Боба Бойтона занималась психофизикой зрения. Среди других психофизиков, с которыми я познакомился, были Дон Мак-Леод и В. С. Рамачандран (Рама)[56], переехавший в Сан-Диего из Ирвайна. Я также общался с другой группой того же отделения – группой теоретиков, которую тогда возглавляли Дэвид Румельхарт и Джей Мак-Клеланд. Потом меня приняли туда же на должность адьюнкт-профессора психологии, несмотря на то что мои познания в этой области были крайне поверхностны.

В 1980 г. в Солковский институт прибыл Макс Коуэн[57] и собрал там большую команду нейробиологов. Некоторые из них, включая Ричарда Андерсена (теперь он перешел в Массачусетский технологический институт)[58] и Саймона Леве[59], занимаются опытами со зрительной системой. Хотя Макс уволился в 1986 г., Солковский институт все еще уделяет большое внимание нейробиологии и недавно привлек Тома Олбрайта, экспериментатора из Принстона.

Еще одной удачей стало приглашение в 1984 г. канадской четы философов Пола и Пат Черчленд на работу в отделении философии Калифорнийского университета в Сан-Диего. Непросто отыскать философов, хотя бы отдаленно

интересующихся работой мозга, так что немалое подспорье – возможность проконсультироваться с двумя мыслителями, глубоко увлеченными этой темой. Недавно Пат написала объемистую книгу «Нейрофилософия», вышедшую в редакции *Bradford Book* издательства Массачусетского технологического института, где изложила философские, теоретические и экспериментальные аспекты их новой концепции. Подзаголовок книги – «К единой науке о мозге и мышлении» (*Towards a Unified Science of the Mind-Brain*).

Рамачандран и Гордон Шоу (физик из Калифорнийского университета в Ирвайне) совместно основали клуб имени Гельмгольца – немецкого физика XIX в., заложившего основы научного изучения восприятия. Члены клуба собираются примерно раз в месяц, заседание начинается с обеда и заканчивается ужином. В промежутке выступают два докладчика по темам, связанным главным образом со зрительной системой. Такой график оставляет много времени для обсуждения. Заседания проходят в Ирвайне, на полпути между Лос-Анджелесом и Сан-Диего, так что их удобно посещать членам клуба и вольнослушателям из других университетов.

Здесь не хватит места даже и пытаться обозреть то, что в наше время известно о зрительной системе – об этом можно написать как минимум отдельную книгу, – не говоря уже обо всем остальном мозге. Ограничусь самыми общими замечаниями. Во-первых, далеко не всем очевидно, зачем вообще изучать зрение. Мы ведь и так все отлично видим, вроде бы не прилагая усилий, так в чем проблема? Как это ни удивительно, для того чтобы сконструировать привычную нам яркую мысленную картину внешнего мира, мозгу приходится производить множество сложных действий (иногда именуемых расчетами), которых мы практически не осознаем.

Мы слишком легко впадаем в Миф о Гомункуле – представление, согласно которому где-то в нашем мозгу сидит маленький человечек и наблюдает за всем происходящим. Большинство нейробиологов в него не верит (исключение – сэр Джон Экклз) и считают, что наша картина мира и самих себя создается единственно импульсами нейронов и другими химическими либо электрохимическими процессами в нашем организме. Как именно эти процессы снабжают нас яркими образами мира и себя, мы и стремимся выяснить.

Основная задача зрительной системы – строить внутри нашей головы образы объектов внешнего мира. Ей приходится использовать для этого сложные сигналы, попадающие на сетчатку наших глаз. Хотя эти сигналы содержат много косвенной

информации, мозгу нужно ее обработать, чтобы получить *непосредственные* образы того, что его интересует. Так, фоторецепторы наших глаз реагируют на длину волны падающего на них света, отраженного от какого-то объекта. Но мозг интересуется главным образом *отражательной способностью* (цветом) объекта и может извлечь эту информацию даже при различных условиях освещения этого объекта.

Зрительная система возникла в ходе эволюции, чтобы улавливать множество особенностей реальной среды, эволюционно важных для выживания, – например, распознавать пищу, хищников и потенциальных брачных партнеров. В особенности ее интересуют движущиеся объекты. Эволюция готова ухватиться за любые признаки, которые дадут полезную информацию. Во многих случаях мозгу приходится производить операции как можно быстрее. Нейроны сами по своей природе работают довольно медленно (по сравнению с проводниками в компьютере), поэтому мозг должен быть организован таким образом, чтобы производить вычисления максимально быстро. Как именно это происходит, мы пока еще не понимаем.

Несложно убедить любого человека, что, как бы он ни представлял себе работу собственного мозга, его мозг работает точно не так. Это недоразумение можно продемонстрировать на примере последствий травм человеческого мозга, или психологических опытов на здоровых людях, или уже накопленных данных о мозге обезьян. То, что представляется единым и простым процессом, на самом деле являет собой результат сложного взаимодействия между системами, подсистемами и подподсистемами. Например, одна система отвечает за то, как мы видим цвет, другая – за трехмерное восприятие (хотя от каждого глаза мы получаем информацию лишь в двух измерениях) и т. д. Одна из подсистем последнего зависит от *различия* между изображениями в каждом из двух глаз – это называется бинокулярным зрением. Другая работает с перспективой. Третья учитывает тот факт, что объекты на расстоянии образуют меньший угол, чем близкие к нам. Прочие работают с заслоном (когда один объект заслоняет часть другого объекта позади себя), различением контуров и теней и т. д. Каждая из этих подсистем для работы вполне может нуждаться в собственных подподсистемах.

При нормальных условиях все системы дают сходные данные, но, применив некоторые хитрости, например, сконструировав искусственную визуальную обстановку, мы можем столкнуть их и вызвать оптическую иллюзию. Если человек заглядывает одним глазом через дырочку в комнату, выстроенную с обманной

перспективой, предмет у одной стены комнаты будет выглядеть меньше, чем тот же самый предмет у другой стены. Такая комната в натуральную величину – ее еще называют комнатой Эймса[60] – есть в интерактивном музее «Эксплораториум» в Сан-Франциско. Когда я туда заглядывал, по ней от стены к стене бегали дети. Это выглядело так, словно они вырастали, подбегая к одной стене, и уменьшались, отбегая назад к другой. Разумеется, я прекрасно знал, что росту детей не свойственно меняться подобным образом, но тем не менее иллюзия была стопроцентно убедительной.

Концепцию зрительной системы как «мешка с хитростями» предложил Рама Рамачандран, сформулировав ее в основном по итогам своих элегантных и изобретательных психологических опытов. Он называет свою точку зрения утилитарной теорией восприятия и пишет так:

> Вряд ли будет натяжкой предположить, что зрительная система использует запутанный набор узкоспециализированных приемов и практических правил для решения собственных проблем. Если этот пессимистический взгляд на восприятие верен, то исследователям зрения стоит поставить задачу выявить эти правила, а не приписывать системе уровень высокоорганизованности, которым она попросту не обладает. Поиск всеобъемлющих принципов может оказаться упражнением на тщетность.

Этот подход, по крайней мере, согласуется с тем, что известно об организации коры мозга у обезьян, и с мыслью Франсуа Жакоба, что эволюция – кустарь. Конечно, может быть и так, что в основе всех разнообразных хитростей лежит лишь небольшой набор базовых алгоритмов обучения, которые, надстраиваясь поверх генетической болванки, создают все сложное многообразие механизмов.

Кроме того, я обнаружил, что, хотя многое известно о поведении нейронов в различных элементах зрительной системы (по крайней мере у обезьян), никто в действительности не имеет ясного понятия о том, как мы вообще что-то видим. Об этом прискорбном положении дел, как правило, совсем не рассказывают студентам на лекциях по этому предмету. Нейрофизиологи располагают некоторыми обрывочными сведениями о том, как мозг расчленяет изображение, как отдельные области коры нашего мозга обрабатывают

информацию о движении, цвете, расположении в пространстве и т. д. Непонятно пока еще, однако, как мозг совмещает все эти данные и получает единую живую картину мира.

Я обнаружил, что существует и еще один аспект предмета, о котором не принято упоминать, – сознание. Более того, интерес к этой теме обычно воспринимается как признак начинающегося маразма. Это табу чрезвычайно изумило меня. Конечно, я знал, что до недавнего времени большинство опытов по изучению зрительной системы проводилось на животных, находящихся под наркозом, так что, строго говоря, они и видеть-то ничего не могли. В течение многих лет это не волновало экспериментаторов, поскольку они замечали, что нейроны мозга даже в столь стесненных обстоятельствах ведут себя достаточно любопытно. С недавних пор на бодрствующих животных стали проводить больше опытов. Хотя таких животных технически гораздо труднее изучать, есть и преимущества, ведь животных в конце рабочего дня возвращают в вольеры, а экспериментатор отправляется домой ужинать. Такое животное можно изучать месяцами перед тем, как его вскрыть. (Опыты на животных под наркозом бывают гораздо более обременительными, поскольку они обычно длятся много часов за один прием, после чего животное сразу вскрывают.) Занятно, но, похоже, никто еще не проводил эксперимента по сравнению *одного и того же* типа нейронов у *одного и того же* вида животных при бодрствовании и под наркозом.

Разговоры о сознании раздражали не только нейрофизиологов. То же можно было сказать о психофизиках и когнитивистах. Около года назад психолог Джордж Мандлер организовал курс семинаров на психологическом факультете Калифорнийского университета в Сан-Диего. Семинары продемонстрировали, что едва ли существует консенсус по поводу формулировки проблемы, не говоря уже о ее решении. Большинство докладчиков, похоже, не думали, что решение возможно в ближайшем будущем, и просто обходили эту тему. Только Давид Ципзер (еще один бывший молекулярный биолог, ныне работающий в этом университете) разделял мои взгляды, а именно, что сознание, по-видимому, связано с каким-то специальным нейронным механизмом, вероятно, распределенным по гиппокампу и ряду областей коры, и что экспериментальное выявление хотя бы общей природы этого механизма не является чем-то невозможным.

Любопытным образом в биологии порой именно те ключевые проблемы, которые кажутся неразрешимыми, сдаются легче всего. Это потому, что набор даже отдаленно пригодных решений

бывает настолько мал, что в конце концов мы неизбежно приходим к правильному. (Пример такой проблемы обсуждается в конце гл. 3.) По-настоящему трудны для разрешения те биологические вопросы, где правдоподобных ответов имеется чуть ли не бесконечное множество и нужен кропотливый труд, чтобы попытаться в них разобраться.

Одно из главных препятствий к экспериментальному исследованию сознания – то, что люди могут рассказать нам о сознаваемом (например, что они утратили способность различать цвета и видят теперь только оттенки серого), но от обезьян этого добиться куда труднее. Конечно, обезьян можно, затратив немалые усилия, научить нажимать одну кнопку, если они видят вертикальную линию, и другую, когда им показывают горизонтальную. Но человека можно попросить *представить* себе цвет или вообразить, что он шевелит пальцами. Непросто дать такое задание обезьяне. И все же в голову обезьяны мы можем заглянуть с гораздо большим разрешением, чем в голову человека. Следовательно, небесполезно иметь какую-то *теорию* сознания, хотя бы условную, чтобы руководствоваться ею в опытах как на людях, так и на обезьянах. Подозреваю, что сознание может обходиться без постоянной работы системы долгосрочной памяти, но краткосрочная память для него необходима. Непосредственно из этого следует, что нужно обратиться к молекулярной и клеточной природе краткосрочной памяти – вопросу, который обычно игнорируется, – а это можно проделать на животных, даже на таком недорогом и относительно несложном, как мышь.

А как быть с теорией? Нетрудно заметить, что какая-то теория необходима, поскольку любое объяснение работы мозга должно описывать сложные взаимодействия большого числа нейронов. К тому же эта система в высшей степени нелинейна, и нелегко предугадать, как именно поведет себя любая сложная модель.

Вскоре я узнал, что по этой части ведется много теоретической работы. Она распадалась на множество отдельных школ, представители каждой из которых не особенно любили ссылаться на работы других. Это обычное свойство областей, в которых не появляется определенных выводов. (Яркими примерами могут служить философия и теология.) Я возобновил знакомство с теоретиком Дэвидом Марром (которого встречал еще в Кембридже), когда он вместе с другим теоретиком, Томазо (Томми) Поджио, 1 апреля 1979 г. прибыл на месяц в Солковский институт для обсуждения проблем зрительной системы. Увы, Дэвид безвременно скончался в возрасте всего лишь тридцати

пяти лет, но Томми (ныне в Массачусетском технологическом институте) все еще в добром здравии[61] и стал моим близким другом. Впоследствии я познакомился со многими теоретиками, занимающимися мозгом (их слишком долго тут перечислять), в основном на конференциях. С некоторыми я сошелся ближе благодаря частным визитам.

Основная доля теоретических построений касалась нейронных сетей – то есть моделей, в которых группы единиц (подобных нейронам) сложным образом взаимодействуют для выполнения какой-то функции, связанной – нередко весьма отдаленно – с тем или иным аспектом психологии. Была проделана большая работа по обучению подобных сетей с помощью простых правил – алгоритмов, разработанных теоретиками.

В недавнем двухтомнике под заглавием «Параллельная распределенная обработка», или ПРО (*Parallel Distributed Processing, PDP*), описывается основная работа одной из теоретических школ – группы из Сан-Диего и примыкающих к ней. Он вышел под редакцией Дэвида Румельхарта (ныне работает в Стэнфорде) и Джея Мак-Клеланда (ныне в университете Карнеги – Меллона), в издательстве *Bradford Books*. По меркам объемистого и достаточно академичного издания книга оказалась бестселлером. Результаты, изложенные в ней, столь впечатляющи, что метод ПРО оказал огромное влияние как на психологов, так и на специалистов в области искусственного интеллекта (ИИ), в особенности при разработке нового поколения высокомощных (многопоточных) компьютеров. Он, похоже, сулит новую волну в психологии.

Нет сомнения, что получены весьма многообещающие результаты. Например, можно смоделировать, как нейросеть хранит «память» о разных комбинациях импульсов своих «нейронов» и как любой небольшой фрагмент картины импульсов (*the cue*) может вызвать из памяти всю картину целиком. Или то, как подобная система может обучаться опытным путем, усваивая негласные правила (так же как ребенок обучается правилам грамматики родного языка, не будучи способен сформулировать их). Один из примеров такой сети – сеть *NetTalk*, разработанная Терри Сейновски (*Terry Sejnowski*) и Чарльзом Розенбергом, – демонстрирует поразительные способности машинки обучаться грамотному произношению письменного текста на английском, даже такого, с которым она не встречалась ранее. Терри, с которым я хорошо знаком, устроил однажды впечатляющий показ за обедом для сотрудников Солковского института. (Он также рассказывал о ней в телепередаче *Today*.) Эта простая модель не *понимает*, что она читает. Ее произношение никогда не бывает

совершенно правильным, в том числе потому, что в английском произношение иногда зависит от значения.

При всем при том у меня имеются заметные поводы для скепсиса в отношении успехов, достигнутых на данный момент. Во-первых, используемые «единицы» практически всегда обладают свойствами, не встречающимися в природе. Например, одна и та же единица может давать возбуждение на одних своих терминалах и торможение на других. Наши современные данные о мозге, пусть и ограниченные, указывают на то, что это если и происходит, то нечасто, по крайней мере в новой коре. Следовательно, невозможно проверить все подобные теории на уровне нейробиологии, поскольку самый первый и очевидный тест они полностью проваливают. На это теоретики обычно отвечают, что без проблем можно адаптировать модели так, чтобы сделать их в этом отношении более приближенными к реальности, но на практике они себя этим никогда не утруждают. Возникает ощущение, что они и не хотят знать, верна их модель или неверна. К тому же наиболее эффективный алгоритм из тех, что ныне в ходу [т. н. метод обратного распространения ошибок], представляется крайне маловероятным в нейробиологии. Все попытки преодолеть данное конкретное затруднение кажутся мне весьма натянутыми. С неохотой я вынужден заключить, что эти модели – не настоящие теории, а скорее демонстрации. Они схоластические доказательства того, что единицы наподобие нейронов и в самом деле могут творить чудеса, но вряд ли есть основания предполагать, что реальный мозг работает именно так, как они указывают.

Разумеется, вполне возможно, что такие сети и алгоритмы можно использовать для разработки нового поколения сверхмощных компьютеров. Главная проблема тут, по-видимому, в том, чтобы найти возможность воспроизвести *регулируемые* связи, имея дело с кремниевыми микросхемами, но эта проблема, вероятно, скоро будет решена.

К этим моделям нейронных сетей можно предъявить еще две претензии. Первая – они недостаточно быстродействующие. Скорость – решающий фактор для животных, включая нас. Теоретики пока не уделяют скорости должного внимания. Вторая касается отношений. Тут можно привести следующий пример. Представьте себе, что на экране вспыхивают на миг две буквы – *любые* две буквы, – одна над другой. Задача – определить, какая из них верхняя. Эту задачу независимо предложили психологи Стюарт Сазерленд (*Stuart Sutherland*) и Джерри Фодор. Ее легко решают старые модели – посредством процессов, традиционно используемых в современных цифровых компьютерах, – но

попытки сделать это с помощью параллельной распределенной обработки выходят, на мой взгляд, корявыми. Подозреваю, что элемент, который упущен, – механизм *внимания*. Внимание, скорее всего, представляет собой *серийный* процесс, работающий поверх многопоточных процессов ПРО.

Одна из проблем теоретических нейронаук в том, что они находятся где-то в зазоре между тремя областями. На одном полюсе находятся исследователи, работающие напрямую с мозгом. Это наука. Она пытается установить, какие механизмы природа использует в реальности. На другом полюсе лежит сфера разработок искусственного интеллекта. Это техника. Ее цель – *сконструировать прибор*, который работает так, как нам надо. Есть и третья область – математика. Математиков не волнуют ни наука, ни техника (разве только как источник проблем), а лишь отношения между абстрактными сущностями.

Те, кто занимается теорией мозга, следовательно, разрываются между несколькими направлениями. Интеллектуальный снобизм внушает им, что они должны получать такие результаты, которые одновременно глубоки и убедительны математически и вместе с тем приложимы к мозгу. Это вряд ли возможно, если мозг в действительности – сложная комбинация довольно простых уловок, возникших в ходе естественного отбора. Если придуманная ими идея бесполезна для объяснения работы мозга, теоретики могут надеяться, что, возможно, она пригодится в разработках ИИ. Поэтому у них нет мотивации двигаться дальше и прилагать усилия для прояснения того, как мозг работает на самом деле. Куда интереснее создавать «занятные» компьютерные программы, да и гранты под такую работу получать проще. Есть даже вероятность заработать кое-какие деньги, если эти идеи пригодятся в разработке компьютеров. Ситуацию ухудшает общее убеждение, что психология – «гуманитарная» наука, которая редко дает позитивные результаты, зато ее все время заносит из одной модной теории в другую. Кому же захочется задаться вопросом, верна ли на самом деле модель, – ведь если задаться, то застопорится целый ряд направлений работы.

Сам я не могу похвастаться особыми успехами по этой части. Размышления о нейронных сетях натолкнули нас с Грэмом Митчисоном в 1983 г. на новое объяснение, зачем нужна фаза быстрого сна, однако две другие команды исследователей независимо додумались до того же механизма. Читать об этом лекции увлекательно, ведь сном и сновидениями интересуются все. Я выступал с лекциями перед физиками (в том числе в научно-исследовательском отделе нефтедобывающей компании),

в дамских клубах, перед школьными учителями, равно как и на различных академических кафедрах. Основная мысль состоит в том, что воспоминания хранятся в мозгу млекопитающих совсем не так, как данные в системе регистрации или в современном компьютере. По распространенному мнению, в мозгу воспоминания одновременно и «распределены», и в определенной мере накладываются друг на друга. Симуляции показывают, что это возможно без проблем, если только система не перегружена – в таком случае она может выдавать ложные воспоминания. Последние зачастую представляют собой смесь реальных воспоминаний, между которыми есть что-то общее.

Такие смешения живо напоминают мне о сновидениях и о том, что Фрейд называл сгущением. Например, когда нам кто-то снится, человек в сновидении нередко представляет собой смешение образов двух или трех сходных людей. Поэтому мы с Грэмом предположили, что в фазе быстрого сна (иногда именуемой фазой сновидений) действует механизм автоматической коррекции, снижающий вероятность смешения воспоминаний. Мы полагаем, что этот механизм лежит в основе сновидений, большинство из которых, кстати, сами вообще не запоминаются. Верна ли эта идея, покажет лишь время.

Я также написал статью о нейрофизиологической основе внимания, но и она весьма спекулятивна. Пока еще мне не удалось создать теории, которая одновременно была бы новаторской и убедительно объясняла множество разрозненных экспериментальных данных.

Оглядываясь назад, я вспоминаю, насколько странной мне казалась эта новая область. Без сомнения, по сравнению с молекулярной биологией наука о мозге пребывает в умственно отсталом состоянии. И темп ее развития намного медленнее. Это можно уяснить из того, как употребляется слово «недавно». В классической филологии (изучении латинской и греческой литературы) «недавно» означает «за последние двадцать лет». В нейробиологии или психологии это обычно подразумевает последние несколько лет, тогда как в современной молекулярной биологии речь идет о последних *неделях*.

Существуют три основных способа разобраться в сложной системе. Можно разобрать ее по частям и описать все элементы по отдельности – из чего они состоят и как работают. Можно установить, какое именно место каждый элемент занимает в системе относительно других элементов и как они взаимодействуют друг с другом. Эти два подхода сами по себе вряд ли объяснят работу системы. Чтобы это сделать, необходимо также изучить поведение самой системы и ее компонентов,

осторожно воздействуя на различные части и наблюдая, как это воздействие сказывается на поведении на всех уровнях. Если бы мы могли проделать это с нашим собственным мозгом, мы бы мгновенно разобрались, как он работает.

Молекулярная и клеточная биология могли бы оказать решающую помощь во всех трех подходах. В первом начало уже положено. Например, уже выделены и описаны гены, кодирующие ряд ключевых нейромедиаторов, и синтезированы их продукты, которые благодаря этому стало легче изучать. Кое-какие успехи сделаны на втором пути, но этого мало. Например, технология инъекционного окрашивания отдельного нейрона таким образом, что все нейроны, связанные с ним, и только с ним, будут помечены, может стать полезной.

Третий подход также нуждается в новых методах, тем более что обычные методы удаления различных долей мозга слишком грубы. Например, было бы полезно уметь отключать, желательно обратимо, определенный тип нейронов в отдельной области мозга. Кроме того, нужны более тонкие и эффективные методы изучения поведения как организма в целом, так и групп нейронов. Молекулярная биология развивается так быстро, что скоро будет оказывать решающее влияние на все стороны нейробиологии.

Летом 1984 г. меня пригласили выступить на VII Европейском конгрессе по зрительному восприятию, проходившем в Кембридже, в Англии. Это было одно из тех послеобеденных выступлений, от которых ждут развлекательности не меньше, чем информативности. Я закончил речь заявлением, что через поколение большинство сотрудников кафедр психологии будут заниматься «молекулярной психологией». Ответом мне было полнейшее недоверие на лицах большинства слушателей. «Если не верите, – сказал я, – взгляните, что стало с кафедрами *биологии*. Теперь там большинство исследователей занимается *молекулярной* биологией, хотя еще поколение назад это был предмет, знакомый лишь узким специалистам». Недоверие сменилось настороженностью. Неужели нас ждет *такое* будущее? Последние года два показывают, что оно уже становится настоящим [примером могут служить недавние исследования NMDA-рецепторов глутамата и их роли для памяти].

Нынешнее состояние наук о мозге напоминает мне состояние молекулярной биологии и эмбриологии, скажем, в 1920–1930-е гг. Открыто много интересного, каждый год приносит неуклонный прогресс на всех фронтах, но главные вопросы еще остаются по большей части без ответов и вряд ли получат ответы

без новых технологий и новых идей. Молекулярная биология достигла зрелости в 1960-е, тогда как эмбриология только вступает в фазу полноценного развития. Наукам о мозге предстоит еще долгий путь, но увлекательность предмета и важность ответов будут неизбежно двигать ее вперед. Необходимо детально разбираться в нашем мозге, если мы хотим верно оценить наше место в этой громадной и сложной вселенной вокруг нас.

Приложение А
Краткий очерк классической молекулярной биологии

Наследственный материал всех организмов в природе – нуклеиновые кислоты. Существуют два вида нуклеиновых кислот: ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) и близкородственная ей РНК (рибонуклеиновая кислота). Некоторые мелкие вирусы используют в качестве наследственного материала РНК. Все прочие вирусы и организмы – ДНК. (Исключением могут быть «дремлющие вирусы»[62].)

Молекулы как ДНК, так и РНК тонкие и длинные, порой необычайно длинные. ДНК – полимер с регулярным остовом, в котором чередуются группы фосфатов и сахаров (в данном случае сахар называется дезоксирибоза).

К каждой группе сахаров присоединена маленькая плоскостная молекулярная группа, называемая основанием, или нуклеотидом. Существует четыре основных типа нуклеотидов: аденин (А), гуанин (Г), тимин (Т) и цитозин (Ц). (А и Г относятся к пуринам, Т и Ц – к пиримидинам). *Порядок* оснований вдоль любого данного отрезка ДНК несет наследственную информацию. Около 1950 г. Эрвин Чаргафф открыл, что в ДНК самого разнообразного происхождения количество А равняется количеству Т, а количество Г – количеству Ц. Эти закономерности известны как правила Чаргаффа.

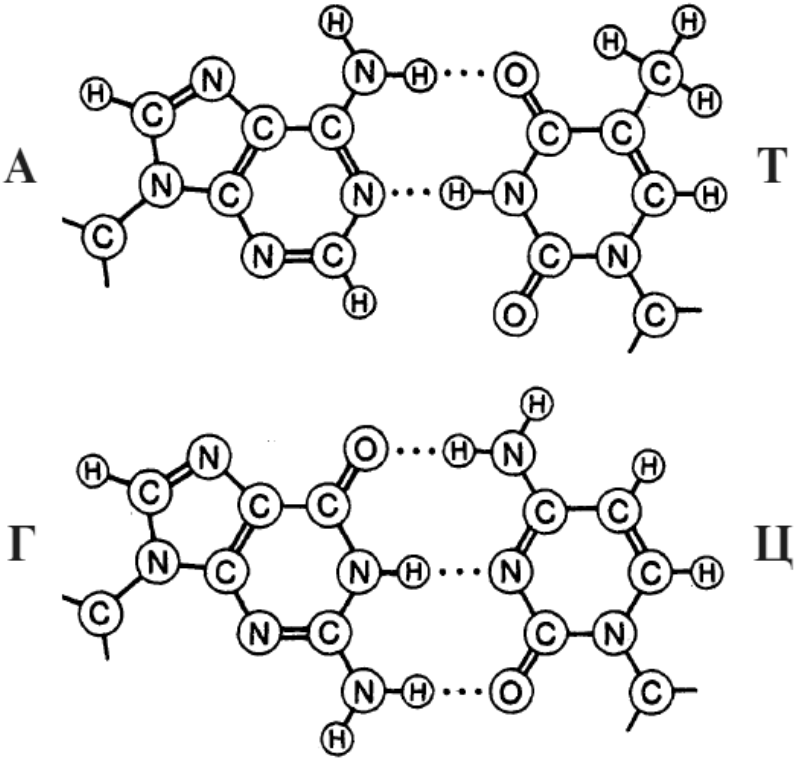


Рис. А-1. Две пары оснований: А = Т и Г = Ц. Обозначения оснований: А – аденин, Т – тимин, Г – гуанин, Ц – цитозин. Обозначения атомов: *С* – углерод, *N* – азот, *О* – кислород, *Н* – водород.

РНК по структуре сходна с ДНК, только сахар в ней немного другой (рибоза вместо дезоксирибозы), а вместо Т у нее У (урацил). (Тимин и есть 5-метилурацил.) Таким образом, пара АТ замещается очень сходной парой АУ.

ДНК обычно существует в форме двойной спирали, состоящей из двух раздельных цепочек, навитых друг на друга вокруг общей оси. Как ни удивительно, две цепочки направлены в *противоположные* стороны. То есть если последовательность атомов в остове одной из цепочек читается снизу вверх, то у другой – сверху вниз.

На любом уровне основания соединены попарно – то есть основание в одной цепочке спарено с противолежащим основанием в другой цепочке. Пары возможны лишь в определенных сочетаниях. Вот они:

$$\begin{cases} T = A \\ A = T \end{cases}$$

$$\begin{cases} G \equiv C \\ C \equiv G \end{cases}$$

Их химические формулы даны на рис. А-1. Пары оснований удерживаются слабыми связями, которые называются водородными и обозначены здесь черточками. Следовательно, пара АТ образует две водородных связи, пара ГЦ – три. *Это парное соединение оснований (нуклеотидов) – ключевая характеристика структуры.*

Для репликации ДНК клетка расплетает цепочки и использует каждую цепочку по отдельности как инструкцию по созданию ее новой товарки. По завершении этого процесса получаются *две* двойные спирали, каждая из которых содержит одну старую цепочку и одну новую. Поскольку основания для новых цепочек надо подобрать так, чтобы выполнялись правила парности (А к Т, Г к Ц), у нас получается *две* двойные спирали, каждая из которых по последовательности оснований полностью тождественна исходной. Если вкратце, этот точный механизм попарного соединения и есть молекулярная основа наследственности. Реальность, конечно, намного сложнее, чем эта бегло набросанная схема.

Важнейшая функция нуклеиновых кислот – кодирование белков. Белковая молекула – тоже полимер с упорядоченным остовом (полипептидной цепочкой) и боковыми группами, расположенными на регулярных расстояниях. Как остов, так и боковые цепочки белка заметно отличаются по химической природе от остова и боковых цепочек нуклеиновой кислоты. К тому же у белков существует двадцать различных видов боковых цепочек, тогда как у нуклеиновых кислот – только четыре.

Общая химическая формула полипептидной цепи дана на рис. А-2. «Боковые цепочки» присоединены в точках, обозначенных *R, R', R»* и т. д. Точная химическая формула каждой из двадцати различных боковых цепочек известна, и ее можно найти в любом учебнике по биохимии.

Каждая полипептидная цепь образуется путем соединения «головой» к «хвосту» небольших молекул, называемых аминокислотами. Общая формула аминокислоты дана на рис. А-3, где *R* обозначает боковую цепочку – свою у каждой аминокислоты из волшебной двадцатки. В ходе этого процесса при каждом соединении теряется одна молекула воды. (Реальные этапы химических реакций несколько сложнее, чем это простое общее изложение.)

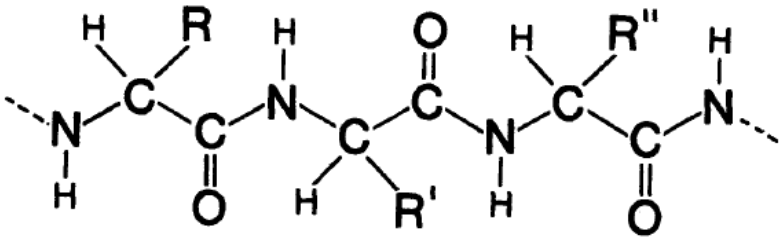


Рис. А-2. Базовая химическая формула полипептидной цепочки (на рисунке показано около трех звеньев). *C* – углерод, *N* – азот, *O* – кислород, *H* – водород. *R, R', R»* – различные боковые цепочки (*R* означает «радикал»).

Все аминокислоты, встроенные в белки (кроме глицина), – это *L*-аминокислоты, тогда как их зеркальные отображения называются *D*-аминокислотами. Эта терминология относится к трехмерной конфигурации вокруг верхнего атома углерода на рис. А-3.

Синтез белка происходит на сложном биохимическом станке, который называется рибосомой. Ей помогают комплекс небольших молекул РНК, называемых тРНК (транспортная РНК), и ряд специальных ферментов. Информация о последовательности передается с помощью молекулы РНК, именуемой мРНК (матричной РНК). Чаще всего такая мРНК – она одноцепочечная – синтезируется в виде копии определенного участка ДНК по правилу парности оснований. Рибосома ползет вдоль матричной РНК, считывая ее последовательность оснований по три за один прием (см. приложение В). Общий процесс таков: ДНК ~~> РНК ~~> белок. Волнистые стрелки отображают направление, в котором передается информация о последовательности.

Дело еще больше усложняется тем, что каждая рибосома состоит не только из обширного комплекса белковых молекул, но и из ряда молекул РНК, две из которых довольно крупные. Эти молекулы РНК *не являются* матрицами. Они составляют элемент

строения рибосомы.

По мере синтеза полипептидной цепи она сворачивается, укладываясь в хитроумную трехмерную структуру, необходимую белку, чтобы выполнять свою крайне специализированную функцию.

Белковые молекулы очень разнообразны по размерам. Типичная может состоять из нескольких сотен аминокислотных остатков. Поэтому ген обычно представляет собой отрезок ДНК в тысячу или более нуклеотидных пар, который кодирует одну полипептидную цепочку. Другие участки ДНК выполняют регуляторную роль, помогая включать и выключать определенные гены.

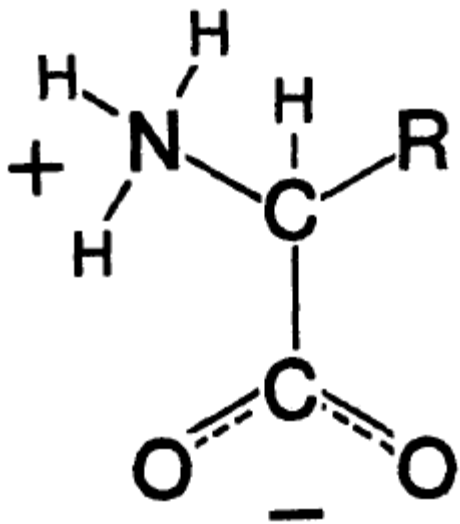


Рис. А-3. Общая формула аминокислоты. Аминогруппа – это *NH3+*. Кислотная группа – *COO—*. Боковая группа, различная у каждой аминокислоты, обозначена *R*. *C* – углерод, *N* – азот, *O* – кислород, *H* – водород.

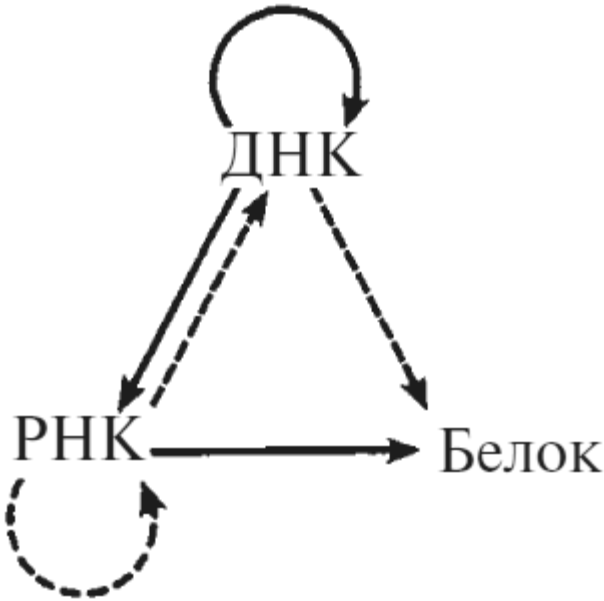


Рис. А-4. Схема, иллюстрирующая «центральную догму». Стрелками показаны разные направления передачи информации о последовательностях. Сплошными стрелками обозначены типичные виды передачи. Пунктирными – более редкие. Обратите внимание, что стрелок, направленных от белков, не существует.

Нуклеиновая кислота мелкого вируса может состоять примерно из 5000 оснований и кодировать лишь несколько белков. Бактериальная клетка, скорее всего, обладает ДНК из нескольких миллионов оснований, обычно собранных в кольцо, и они кодируют несколько тысяч различных белков. Ваша собственная клетка несет около трех миллиардов оснований, доставшихся вам от матери, и столько же – от отца; все они кодируют около ста тысяч белков. В 1970-е гг. обнаружили, что ДНК высших организмов может содержать длинные отрезки (некоторые из них находятся *внутри* генов и называются интронами) без явного смысла.

Так называемая центральная догма – широкая гипотеза, стремящаяся предсказать, какие способы передачи информации о последовательностях *невозможны*. Таковые соответствуют местам, где нет стрелок, на рис. А-4. Типичные виды передачи показаны сплошными стрелками, более редкие – пунктирными. Обратите внимание, что по направлению *от* белков ни одна стрелка не идет.

Обычные виды передачи описывались выше. Из более редких можно привести пример передачи РНК ~> РНК, используемой

некоторыми РНК-вирусами, такими как вирус гриппа и полиомиелита. Передача РНК ~> ДНК (обратная транскрипция) встречается у так называемых РНК-ретровирусов. Примером может служить ВИЧ. Вариант ДНК ~> белок встречается лишь как курьез: при особых условиях в пробирке одноцепочечная ДНК может функционировать как матрица, но в природе этого, вероятно, не бывает вообще.

Приложение В
Генетический код

Генетический код – это словарик, дающий перевод с четырехбуквенного языка нуклеиновых кислот (А, Г, Т и Ц для ДНК; РНК вместо Т содержит У) на двадцатибуквенный язык белков. Группа из трех расположенных подряд букв называется кодоном и кодирует аминокислоту. (Всего кодонов $4 \times 4 \times 4 = 64$.) Большинство аминокислот кодируется более чем одним кодоном. Помимо этого, три кодона обозначают конец цепочки.

Генетический код обычно изображают так, как он показан в таблице В-1. На первый взгляд таблица может показаться запутанной, но по сути она очень проста. Точная химическая формула каждой аминокислоты известна. Возьмем, например, аминокислоту валин. Для простоты чтения валин в таблице обозначен сокращенно *Val*. Аналогичным образом гистидин, другая аминокислота, обозначается *His*. Для каждой аминокислоты в таблице можно прочесть три основания соответствующего триплета. Первое основание указано слева, второе – сверху, а третье – справа. Так, можно видеть, что валин (*Val*) кодируется сочетаниями ГУУ, ГУЦ, ГУА и ГУГ, тогда как гистидину (*His*) соответствуют кодоны ЦАУ и ЦАЦ. Три кодона, отмечающие окончание полипептидной цепочки (*STOP*), – это УАА, УАГ и УГА. Левый конец цепочки РНК или ДНК в общепринятой записи называется 5’-концом, а правый – 3’-концом (по химическим причинам).

Таблица В-1

1-я позиция (5′ конец)	2-я позиция У Ц А Г	3-я позиция (3′ конец)
У	*Phe Ser Tyr Cys*	У
	Phe Ser Tyr Cys	Ц
	Leu Ser STOP STOP	А
	Leu Ser STOP Trp	Г
Ц	*Leu Pro His Arg*	У
	Leu Pro His Arg	Ц
	Leu Pro Gln Arg	А
	Leu Pro Gln Arg	Г
А	*Ile Thr Asn Ser*	У
	Ile Thr Asn Ser	Ц
	Ile Thr Lys Arg	А
	Met Thr Lys Arg	Г
Г	*Val Ala Asp Gly*	У
	Val Ala Asp Gly	Ц
	Val Ala Glu Gly	А
	Val Ala Glu Gly	Г

Код, по-видимому, совершенно одинаков у всех высших растений и животных, изученных на данный момент. Впрочем, известны небольшие вариации, особенно у ДНК некоторых митохондрий (крошечных органелл, живущих в цитоплазме высших организмов) и, несомненно, у грибов.

Сокращения

У урацил (для ДНК следует читать Т [= тимин] на месте У)
Ц цитозин
А аденин
Г гуанин
Ala аланин *Lys* лизин
Arg аргинин *Met* метионин
Asn аспарагин *Phe* фенилаланин
Asp аспарагиновая кислота *Pro* пролин
Cys цистеин *Ser* серин
Gln глутамин *Thr* треонин
Glu глутаминовая кислота *Trp* триптофан
Gly глицин *Tyr* тирозин
His гистидин *Val* валин

Ile изолейцин *Leu* лейцин
STOP – «конец цепочки»

notes

Примечания

1

Из комедии «Веер леди Уиндермир», пер. М. Лорие. – *Здесь и далее примеч. пер*.

2

Полностью Вилейанур Субраманиан Рамачандран, именем является последний элемент.

3

«Критерий сплетни» придуман самим Криком. См. гл. 2.

«Сапожники» (*англ.*).

По другим версиям, первый гость может быть темноволосым или блондином, но не рыжим. Как правило, он должен быть мужчиной. Если он посещает дом намеренно, то приносит символические подарки – монету, уголек, ветку вечнозеленого растения и какую-нибудь пищу. Роль первого гостя может сыграть член семьи – при условии, что его не было в доме с кануна Нового года.

6

Лайнус Полинг (1901–1994) – американский химик, лауреат Нобелевской премии по химии 1954 г., известный также своей борьбой за ядерное разоружение.

7

По современной стобалльной шкале соответствует нашей четверке.

8

Отдел проектирования морских мин существовал в британском Адмиралтействе с 1915 по 1951 гг.

9

Людвиг Витгенштейн (1889–1951) – австрийский логик и философ, основоположник аналитической философии. Известен как автор «Логико-философского трактата», переведенного на английский еще в 1922 г.; с 1929 г. жил преимущественно в Англии. Комизм описываемой ситуации в том, что основной областью интересов Витгенштейна была философия языка.

10

Чарльзу Сноу принадлежит и документальный очерк о Бернале. См.: Сноу, Чарльз Перси. Дж. Д. Бернал / пер. с англ. М. Петровой // Сноу, Чарльз Перси. Портреты и размышления / сост. С. Бэлза. М.: Прогресс, 1985. С. 184–194.

Т.е., если количество пар оснований 1000, то частота ошибок должна быть существенно ниже 1/1000.

12

Русский перевод цит. по: Докинз Р. Слепой часовщик / пер. с англ. А. Гопко. М.: АСТ, 2015.

13

В указанном русском издании «Слепого часовщика» использован перевод Б. Пастернака, и мы также даем его вариант.

14

Строго говоря, Бюхнер не открыл ферменты, а продемонстрировал их работу вне клетки и доказал, что их природа химическая. Слова «фермент» и «энзим» были введены в оборот задолго до опыта Бюхнера.

С лингвистической точки зрения это неточно: графика письменного текста обладает семантикой, особенно для поэзии.

16

Второе имя Лоренса Брэгга, не указанное в оригинале, – Уильям, в честь отца.

17

Женская вспомогательная служба ВМС, выполнявшая главным образом технические работы, существовала в Великобритании в 1917–1919 и затем с 1939 по 1993 гг. В 1993 г. слита с основными ВМС.

Ни в одном из стихотворных русских переводов Китса эти слова не сохранены.

19

Район Лондона, изобилующий садами.

20

С математической точки зрения слово *helix*, которым называется по-английски спираль органической молекулы, означает «винтовая линия» («спираль» в строгом смысле относится к двумерным линиям на плоскости). В оригинале автор комментирует «неправильное» употребление слова spiral. Но поскольку в русскоязычной биологии принят именно термин спираль, здесь и далее будет использоваться он.

21

В оригинале автор поясняет R как сокращение от *residue* – «остаток». Английская терминология органической химии не совпадает с русской: по-русски остатком называется все аминокислотное звено в белке, а не только его боковая цепочка, а буква R обозначает «радикал». Здесь и далее текст приведен в соответствие с русскими нормами терминологии.

В оптике и смежных науках – изменение тона или увеличение силы окраски предмета, возникающие при отражении падающих лучей. – *Примеч. ред.*

23

Onward Christian Soldiers, гимн Армии спасения; изначально написан в Великобритании для школьников, участвовавших в крестном ходе, в 1865 г. Текст принадлежит пастору Сабину Баринг-Гулду, известному антиквару и фольклористу; каноническая мелодия написана Артуром Салливаном, знаменитым композитором викторианской эпохи.

24

Речь идет о том, что один аминокислотный остаток дает отрезок в 1,5 ангстрем. Поскольку в одном витке спирали 3,6 остатков, то шаг витка составляет $1{,}5 \times 3{,}6 = 5{,}4$ ангстрем (а не 5,1; см. ниже).

25

По современным данным, Homo sapiens существует не менее 100 тысяч лет.

26

По имени Эрвина Чаргаффа, американского биохимика (1905–2002). Он установил, в частности, что количество аденина всегда равно количеству тимина, а количество гуанина – количеству цитозина.

27

Слова Луи Пастера.

28

Коццарелли, Николас Роберт (1938–2006) – американский биохимик; в настоящее время существует премия его имени.

29

Умер в 2012 г.

30

Колледж Кембриджского университета, где до сих пор сохраняются традиционные обеденные ритуалы в общем пиршественном зале.

31

«Чья это жизнь, в конце концов?» (*Whose Life Is It Anyway*?) вышел на экраны в 1981 г. Экранизация одноименной пьесы Брайана Кларка. Реж. Джон Бэдэм. Фильм посвящен проблемам медицинской этики.

Бахманн умер в Лос-Анджелесе в 2004 г.

33

Синг, Ричард Лоренс Миллингтон (1914–1994) – британский биохимик, лауреат Нобелевской премии по химии 1952 г.

34

Цистин – продукт окисления цистеина.

35

Мартинас Ичас (1917–2014) – американский микробиолог литовского происхождения, стал соавтором одной из научно-популярных книг Гамова о мистере Томкинсе.

36

Автор цитаты – Кей-Кавус ибн Искандер, персидский князь и писатель середины XI в. Русский текст цит. по: Кей-Кавус. Кабуснаме. Гл. 1 / пер. Е. Э. Бертельса // Энциклопедия персидско-таджикской прозы. Душанбе, 1983.

37

Мольтеновский институт паразитологии в Кембриджском университете, в 1987 г. расформирован и слит с отделением патологии. Не путать с Мольтеновским институтом языка и литературы – благотворительной организацией по распространению грамотности, существующей по сей день.

38

«Кирпичик» капсида, белковой оболочки вируса.

39

Изменение активности ферментов с помощью специальных молекул – эффекторов.

Из перечисленных трех только слово цистрон (синоним гена) прижилось в качестве термина, хотя и не общеупотребительного.

41

Отсылка к «доказательствам бытия Божия» в схоластике.

42

В оригинале *The Missing Messenger* – отсылка к языковому штампу массовой авантюрной литературы рубежа XIX – начала XX вв.; один из романов М. А. Ховетт так и назывался. Матричная РНК в англоязычной практике называется *messenger RNA*.

43

Прерванное совокупление (*лат.*), средневековый метод контрацепции.

44

Мезельсон, Мэтью Стэнли (род. 1930) – американский генетик, объяснивший механизм репликации ДНК.

45

В настоящее время строение и функции рибосомной РНК, механизмы транскрипции и трансляции изучены гораздо лучше. В 2009 г. Нобелевскую премию по химии за достижения в этой области получили Томас Стейц, Венкатраман Рамакришнан и Ада Йонат.

46

Современное название – тест на комплементарность. Тест определяет отношения между двумя мутациями – располагаются ли они на одной хромосоме (цис-позиция) или на двух хромосомах гомологичной пары (транс-позиция).

47

Так в оригинале. Вероятно, имеется в виду Институт атомной энергии Академии наук СССР, ныне Курчатовский институт.

48

Бреслер Семен Ефимович (1911–1983) – физик, химик и биофизик, с 1960 г. активно занимался молекулярной биологией нуклеиновых кислот.

В настоящее время теоретические расчеты укладки белков сделали значительные успехи благодаря развитию компьютерной техники и краудсорсингу (примером может служить онлайн-проект *Foldit*).

50

Джейкоб Броновски (1908–1974) – математик, биолог и историк. Крик в присущей ему манере именует коллег прозвищами или уменьшительными именами.

51

В оригинале: *A busy life is a wasted life*. Эту «пословицу» Крик, по-видимому, придумал сам. Она известна лишь авторам, цитирующим Крика.

Рус. изд.: Ричард Докинз. Эгоистичный ген / пер. с англ. Н. Фоминой. М.: АСТ; CORPUS, 2013.

Психофизика была выделена в отдельное направление немецкой научной традицией XIX в. В нашей стране подобные исследования проводились в рамках физиологии, и название «психофизика» исторически малоупотребительно.

Для англоязычной аудитории очевиден намек на *Christian Science* – религиозное движение, которое по-русски чаще называют сайентологией.

Сказанное справедливо лишь в отношении американской теоретической лингвистики той эпохи, о которой идет речь. В отечественной науке нейролингвистическое направление было разработано еще в довоенное время Л. С. Выготским и А. Р. Лурия, труды которых только недавно получили известность и признание за рубежом. Впрочем, Крику, по-видимому, остались неизвестными и работы Р. О. Якобсона, жившего и публиковавшегося в США одновременно с ним. Вклад Якобсона в изучение работы мозга при речевой деятельности сейчас общепризнан.

56

О сокращении этого имени см. примеч. 2. В настоящее время Рамачандран знаменит как автор работ о зеркальных нейронах, открытых в 1990-е гг.

57

Уильям Максвелл Коуэн (1931–2002), нейробиолог. Уроженец ЮАР, работал в США.

58

Вероятно, имеется в виду Ричард А. Андерсен (род. 1950), нейробиолог, ныне работающий в Калифорнийском технологическом институте.

59

Саймон Леве (*Simon Levay*, род. 1943) в 1991 г. получит известность благодаря своей работе о связи между характеристиками мозга и сексуальной ориентацией. На настоящий момент жив и продолжает публиковаться. Его персональный веб-сайт http://www.simonlevay.com/.

60

Названа по имени ее изобретателя – американского офтальмолога Эдельберта Эймса (1880–1955).

61

Род. 1947. Жив на 2019 г.

62

В оригинале *slow viruses* – обиходный термин 1970– 1980-х гг. для обозначения всех инфекций с длительным инкубационным периодом. В настоящее время выяснено, что большинство этих заболеваний вызывается не вирусами, а прионами – белковыми частицами, нарушающими структуру укладки здорового белка. Вирусов с какой-либо иной наследственностью, кроме ДНК и РНК, на данный момент не обнаружено.